

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS

DOSSIERS VARIA

Guide des vaccinations

Édition 2006

éditions
inpes

Guide des vaccinations

Édition 2006



Guide des vaccinations

Édition 2006

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



Direction de la collection **Philippe Lamoureux**
Édition **Jacqueline Didier**

**Institut national de prévention
et d'éducation pour la santé**
42 boulevard de la Libération
93203 Saint-Denis cedex France

L'Inpes autorise l'utilisation et la reproduction des données
de ce document sous réserve de la mention des sources.

ISBN 2-908444-94-1

Préambule

Le Guide des vaccinations 2006 s'adresse à tous les professionnels de santé concernés par la vaccination : médecins généralistes, pédiatres, infectiologues, médecins de protection maternelle et infantile, médecins chargés de la promotion de la santé en faveur des élèves, médecins du travail... Il pourra également intéresser les sages-femmes, les infirmières, les étudiants des filières médicales et paramédicales, les pharmaciens qui servent souvent de relais et de conseillers auprès des familles, et tous les autres professionnels du domaine sanitaire et social.

Cet ouvrage collectif, élaboré par le Comité technique des vaccinations¹ (CTV), groupe de travail permanent de la section Maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), et coordonné par le Dr Nicole Guérin, a été réalisé en collaboration avec la Direction générale de la santé, l'Institut de veille sanitaire, l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé et l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé. Il correspond à l'état des connaissances scientifiques en janvier 2006.

Le Guide des vaccinations 2006 est mis à la disposition du public sur le site Internet du ministère chargé de la santé².

1. Voir la composition du Comité technique des vaccinations en Annexe 1.

2. www.sante.gouv.fr

Remerciements

Remerciements à tous les auteurs et collaborateurs qui ont participé à l'actualisation de ce guide sous la responsabilité de **Nicole Guérin** :

Denise Antona
Brigitte Autran
Marta Balinska
Emmanuelle Bauchet
Pierre Bégué
Dominique Bessette
Jean Beytout
Isabelle Bonmarin
Geneviève Brousse
Pierre Buttet
Khadoudja Chemlal
Emmanuelle Chevallier
Alain Chippaux
Jean-Michel Cohen
Thierry Comolet
François Denis
Michel Dépinoy
Bernard Faliu
Estelle Feuillet
Daniel Floret
Joël Gaudelus
Catherine Goujon
Nicole Guiso
Sylvia Guyot
Thomas Hanslik
Alexis Jacquet
Christine Jestin

Axel Lambert de Rouvroit
Anne Laporte
Thanh Le-Luong
Sylvain Lerasle
Daniel Lévy-Bruhl
Hélène Lussan
Danièle Manfredi
Nathalie Manteau
Nicole Matet
Isabelle Morer
Xavier Nassif
Élisabeth Nicand
Isabelle Parent du Châtelet
Anne Perrocheau
Christian Perronne
Guillemette Rabin-Costy
Philippe Reinert
Yolande Rotivel
Alice Sarradet
Côme de Sauvebeuf
Jean-Luc Schmitt
Jérôme Sclafer
Claire-Anne Siegrist
Aude Simoni-Thomas
Rémy Teyssou
Isabelle Vincent
Fabian Wild

13	Avant-propos
17	Partie I : Généralités
21	Calendrier vaccinal 2005
23	Nouvelles recommandations
24	Recommandations générales
27	Risques professionnels
30	Recommandations particulières
33	Recommandations vaccinales aux voyageurs
34	Calendrier des vaccinations 2005 - Tableau synoptique
36	Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatifs à la vaccination
38	Vaccination de populations spécifiques
38	Vaccination des femmes enceintes
39	Vaccination des allergiques
40	Vaccination des personnes immunodéprimées
44	Vaccination des prématurés
45	Vaccination des voyageurs
49	Calendrier vaccinal utilisé dans les armées
53	Principes et bases immunologiques de la vaccination
53	Généralités
54	Bases immunologiques
61	Application des vaccins
62	Conclusion
63	Aspects pratiques des vaccinations
63	Précautions générales avant toute vaccination
64	L'anaphylaxie et sa prise en charge initiale
65	Les sites de vaccination et voies d'administration
66	Les intervalles entre les doses successives - Rattrapage
68	Les associations vaccinales
69	Le stockage, la conservation, la distribution et l'élimination des vaccins périmés et seringues usagées

70		Certification individuelle de la vaccination
70		Qui vaccine ?
70		Les contre-indications des vaccinations
72	 	Mise au point des vaccins, mise sur le marché et prise en charge par l'assurance maladie
72		Le développement des vaccins
73		L'autorisation de mise sur le marché
74		La publicité pour les vaccins
74		La prise en charge par l'assurance maladie
77		Le contrôle des vaccins
78	 	Élaboration de la politique vaccinale
79		Les vaccinations obligatoires et recommandées
84		La mise en œuvre de la politique vaccinale
88		L'évaluation de la politique vaccinale
89		Conclusion
90	 	Suivi et évaluation des programmes de vaccination
90		La couverture vaccinale
96		La mesure de l'efficacité vaccinale
97		Les effets indésirables
101		La surveillance épidémiologique
107	 	Savoir instaurer un dialogue sur la vaccination
107		Une opinion toujours favorable à la vaccination ?
109		Prendre en compte les réticences des personnes
110		Accompagner le patient au-delà d'une simple information
113	 	Objectifs de l'OMS en Europe
113		L'objectif n° 7 est de faire reculer les maladies transmissibles
114		Stratégies proposées pour lutter contre la rougeole et la rubéole congénitale
116	 	Calendriers vaccinaux dans le monde



121	Partie II : Les différentes vaccinations
125	La vaccination contre le choléra
130	La vaccination contre la coqueluche
138	La vaccination contre la diphtérie
144	La vaccination contre l'encéphalite à tiques
149	La vaccination contre l'encéphalite japonaise
155	La vaccination contre la fièvre jaune
162	La vaccination contre la grippe
170	La vaccination contre les infections invasives à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b
176	La vaccination contre l'hépatite A
183	La vaccination contre l'hépatite B
196	La vaccination contre la leptospirose
200	La vaccination contre les infections invasives à méningocoque
209	La vaccination contre les oreillons
215	La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque
224	La vaccination contre la poliomyélite
232	La vaccination contre la rage
242	La vaccination contre la rougeole
251	La vaccination contre la rubéole
260	La vaccination triple rougeole-oreillons-rubéole
267	La vaccination contre le tétanos

273	La vaccination par le BCG et tests tuberculiques
280	La vaccination contre la typhoïde
284	La vaccination contre la varicelle
289	Perspectives vaccinales
297	Partie III : Annexes
301	Annexe 1. Composition du Comité technique des vaccinations
303	Annexe 2. Vaccins disponibles en France
306	Annexe 3. Cadre de l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux
308	Annexe 4. Centres nationaux de référence
315	Annexe 5. Centres régionaux de pharmacovigilance
318	Annexe 6. Formulaire de « Déclaration d'effet indésirable »
320	Annexe 7. Composition des vaccins D, T, C, Polio, Hib, HB
322	Annexe 8. Centres de vaccination anti-amarile
332	Annexe 9. Centres de vaccination antirabique
341	Annexe 10. Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole
348	Annexe 11. Textes officiels relatifs à la vaccination contre la tuberculose
356	Annexe 12. Les sites utiles sur la vaccination
358	Abréviations, sigles et acronymes utilisés dans cet ouvrage
362	Liste des tableaux et des figures

Avant-propos

En France comme dans le monde, la vaccination reste un des meilleurs outils de prévention des maladies infectieuses graves. Depuis 1970, les vaccins qui ont paru indispensables à la politique de santé publique n'ont pas été rendus obligatoires en population générale, mais sont recommandés. Le fait qu'un vaccin soit recommandé et non obligatoire n'enlève rien à la qualité de ce vaccin ni à son caractère indispensable pour une bonne prévention des maladies infectieuses dans la population.

Les dernières réunions d'experts sur la vaccination contre l'hépatite B ont permis de rappeler l'importance de ce vaccin dans un climat plus serein. La bonne tolérance du vaccin chez l'enfant est maintenant bien établie. Le vaccin contre l'hépatite B est recommandé pour l'ensemble des nourrissons, des enfants, des préadolescents et pour les populations à risque d'exposition au virus de l'hépatite B.

Le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent est destiné à prévenir les infections invasives à pneumocoque (septicémie et méningite du nourrisson de moins de 2 ans). La couverture vaccinale de ce vaccin augmente régulièrement en France. En 2004, 50 % des enfants avaient reçu au moins une dose.

La France s'est engagée auprès de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) à éliminer la rougeole et la rubéole congénitale. La rou-

geole a été éliminée du continent américain (Amérique du Nord et Amérique latine). L'Europe reste en retard pour la couverture vaccinale du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Tout enfant devrait recevoir deux doses de vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole avant l'âge de 2 ans.

Afin de faciliter les vaccinations dans les maternités – notamment la vaccination contre la rubéole avant la sortie de la maternité pour les mères séronégatives, et la vaccination contre l'hépatite B, administrée en même temps que les immunoglobulines spécifiques pour les nouveau-nés d'une mère positive pour l'antigène HBs –, l'arrêté du 22 mars 2005 a donné aux sages-femmes une autorisation élargie de vacciner.

Un vaccin contre la varicelle est maintenant disponible et recommandé pour des personnes ayant un facteur de risque de varicelle grave ou pour des personnes susceptibles de transmettre la varicelle à des sujets présentant des facteurs de risque. C'est ainsi que tous les personnels de santé ou les personnels en contact avec la petite enfance, qui n'ont pas fait la varicelle, doivent désormais être vaccinés contre la varicelle.

Pour les rappels vaccinaux de l'adulte, la diphtérie est désormais recommandée de façon systématique en association avec le tétanos et la poliomyélite. La population française voyageant de plus en plus et à tout âge dans des pays lointains où persiste une endémie diphtérique, l'administration d'un vaccin trivalent à l'occasion des rappels décennaux permettra de simplifier la tâche du médecin pour qui il était difficile de proposer la diphtérie lorsqu'un rappel tétanos-polio avait été fait récemment.

Un vaccin quadrivalent diphtérie-tétanos-polio-coqueluche est désormais disponible pour les adultes. À l'occasion d'un rappel, le personnel soignant au contact de la petite enfance ou les futurs parents prévoyant de mettre au monde un enfant dans les mois ou années à venir peuvent bénéficier d'une association de vaccins incluant la coqueluche afin de mieux prévenir la coqueluche néonatale, qui peut être mortelle.

La suppression de la revaccination BCG (ainsi que des contrôles tuberculiques post-BCG) a été officialisée en 2004. Actuellement, la primovaccination BCG reste obligatoire. La vaccination BCG devra se faire dorénavant par injection intradermique, la bague de multipuncture n'étant plus commercialisée.

L'expérience vaccinale de ces dernières années, tant au niveau national qu'international, a permis de montrer le renforcement de la vaccino-vigilance avec une circulation rapide de l'information entre les

pays. L'augmentation récente du nombre de vaccins ainsi que les modifications du calendrier vaccinal accumulées au fil des années peuvent rendre la politique vaccinale difficile à comprendre et les enquêtes récentes montrent que, si l'image de la vaccination est positive auprès des médecins et du grand public, il existe une demande importante d'amélioration de la communication, notamment sur l'évaluation de la balance bénéfices/risques.

Ce guide des vaccinations s'adresse à tous les professionnels de santé afin qu'ils y trouvent les bases essentielles de la vaccination adaptée à notre pays, récemment actualisées. L'élaboration et l'actualisation de ce guide ont été coordonnées par le docteur Nicole Guérin, avec la participation de nombreux collaborateurs (voir «Remerciements», p. 7).

Que tous soient chaleureusement remerciés pour cet important travail au profit de la santé publique.

Professeur Christian Perronne

Président de la section Maladies transmissibles
du Conseil supérieur d'hygiène publique de France,
président du Comité technique des vaccinations

Professeur François Denis

Membre de la section Maladies transmissibles
du Conseil supérieur d'hygiène publique de France,
vice-président du Comité technique des vaccinations



GÉNÉRALITÉS

21	Calendrier vaccinal 2005
38	Vaccination de populations spécifiques
53	Principes et bases immunologiques de la vaccination
63	Aspects pratiques des vaccinations
72	Mise au point des vaccins, mise sur le marché et prise en charge par l'assurance maladie
78	Élaboration de la politique vaccinale
90	Suivi et évaluation des programmes de vaccination
107	Savoir instaurer un dialogue sur la vaccination
113	Objectifs de l'OMS en Europe
116	Calendriers vaccinaux dans le monde

Calendrier vaccinal 2005*

- 22 | Introduction
- 23 | **1. Nouvelles recommandations**
- 23 | 1.1 Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
- 24 | 1.2 Vaccination contre la diphtérie
- 24 | 1.3 Vaccination contre la rage
- 24 | **2. Recommandations générales**
- 24 | 2.1 Vaccination contre la coqueluche
- 24 | 2.2 Vaccination contre l'hépatite B
- 25 | 2.3 Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
- 26 | 2.4 Vaccination contre la tuberculose
- 27 | **3. Risques professionnels**
- 27 | 3.1 Vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé
- 28 | 3.2 Vaccinations recommandées
- 30 | **4. Recommandations particulières**
- 30 | 4.1 Vaccination contre la diphtérie
- 30 | 4.2 Vaccination contre la fièvre jaune
- 30 | 4.3 Vaccination contre la grippe
- 30 | 4.4 Vaccination contre l'hépatite A
- 30 | 4.5 Vaccination contre l'hépatite B
- 31 | 4.6 Vaccination contre les infections invasives
à méningocoque de sérogroupe C
- 31 | 4.7 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque
- 32 | 4.8 Vaccination contre la typhoïde
- 32 | 4.9 Vaccination contre la coqueluche
- 33 | 4.10 Vaccination contre la varicelle
- 33 | 4.11 Vaccination contre l'encéphalite à tiques
- 33 | 4.12 Vaccination contre la rage
- 33 | **5. Recommandations vaccinales aux voyageurs**
- 34 | **Calendrier des vaccinations 2005 – Tableau synoptique**
- 36 | **Liste des avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France
relatifs à la vaccination publiés depuis le calendrier vaccinal 2004**

* Ce chapitre reprend le n° 29-30/2005 du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (p. 141-148).

Calendrier vaccinal 2005 Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section des maladies transmissibles), 27 mai 2005

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique fusionne le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) et le Haut Comité de la santé publique pour former le Haut Conseil de la santé publique. Cette même loi précise par ailleurs que « la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut Conseil de la santé publique ».

Dans l'attente de la mise en place du Haut Conseil de la santé publique, le calendrier vaccinal est toujours élaboré par le Comité technique des vaccinations (CTV), groupe de travail permanent de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) qui regroupe des experts de différentes disciplines (infectiologie, pédiatrie, microbiologie, immunologie,

épidémiologie, pharmaco-épidémiologie...), conformément à l'arrêté du 25 septembre 2002.

Le calendrier vaccinal qui fixe les vaccinations applicables aux personnes résidant en France en fonction de leur âge, résume donc les recommandations vaccinales « générales » émises par le CSHPF. Il existe en outre des recommandations vaccinales « particulières » propres à des expositions professionnelles ou à des voyages.

D'une manière générale, les recommandations des experts résultent de l'évolution de l'épidémiologie des

1. Pour 2004-2008 des objectifs quantifiés relatifs aux vaccinations sont annexés à la loi :

- grippe : atteindre un taux de couverture vaccinale d'au moins 75 % dans tous les groupes à risque : personnes souffrant d'une ALD (actuellement 50 %), professionnels de santé (actuellement 21 %), personnes âgées de 65 ans et plus (actuellement 65 % d'ici à 2008) ;
- maladies à prévention vaccinale relevant de recommandations de vaccination en population générale : atteindre ou maintenir (selon les maladies) un taux de couverture vaccinale d'au moins 95 % aux âges appropriés en 2008 (aujourd'hui de 83 à 98 %).

maladies, de l'actualisation des recommandations en fonction de l'état des connaissances sur l'efficacité et la tolérance des vaccins, des recommandations émises dans d'autres pays et de la mise sur le marché de nouveaux vaccins². De plus, elles tiennent compte des orientations générales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en matière d'élimination de certaines maladies, notamment de l'objectif d'élimination de la rougeole en Europe ou de l'éradication de la poliomyélite dans le monde.

Le calendrier vaccinal 2005 introduit de nouvelles recommandations qui concernent la vaccination contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la diphtérie et la rage.

Par ailleurs, des réflexions sont actuellement engagées concernant d'une part l'évolution de la stratégie de primovaccination par le BCG, sur la base des conclusions de l'Expertise collective menée par l'Inserm³, d'autre part, l'évolution de la stratégie de vaccination des nourrissons contre le pneumocoque, sur la base de données nationales et internationales nouvellement disponibles.

Pour obtenir des renseignements pratiques on peut se reporter au guide des vaccinations qui a été actualisé en 2004 et est disponible sur le site internet du ministère de la santé :

<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/vaccins2003/index.htm>

1. NOUVELLES RECOMMANDATIONS

1.1 VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE

Dans le cadre du programme d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale de l'OMS, la France a proposé les

mesures suivantes qui ont été approuvées par le CSHPF du 18 mars 2005.

La première dose de vaccin trivalent est recommandée à 12 mois (et non plus à partir de 12 mois) et la deuxième dose au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois (respecter un intervalle d'au moins un mois entre deux injections).

Deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (de 24 mois à 13 ans en 2005) et n'en ayant pas déjà bénéficié.

Une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant. Il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005⁴.

Les deux mesures ci-dessus, concernant les sujets âgés de plus de 24 mois et nés après 1979, n'induisent pas d'élargissement des cibles vaccinales. En effet, elles consistent essentiellement, pour les sujets qui n'ont pas respecté dans le passé le calendrier préconisé de vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, en un rattrapage de la ou des doses de vaccin qui n'ont pas été administrées.

Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois : il est recommandé d'administrer à l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole-rubéole-oreillons. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit. Si le vaccin monovalent contre la rougeole est

2. Entre deux parutions du calendrier vaccinal, les nouvelles recommandations sont consultables sur le site Internet du ministère de la Santé et des Solidarités à l'adresse suivante : <http://www.sante.gouv.fr>

3. Tuberculose : place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Expertise collective Inserm (Institut national de la santé et de la recherche médicale). Éditions Inserm, novembre 2004. 281 p. <http://www.inserm.fr>

4. Extension d'AMM chez l'adulte obtenue en 2005.

utilisé, le sujet devra alors recevoir deux autres injections de vaccin trivalent.

Des recommandations de vaccinations spécifiques ont été émises pour la vaccination autour d'un cas ou de cas groupés incluant les 6-9 mois et les plus de 25 ans⁵.

Par ailleurs les personnes de plus de 25 ans non vaccinées et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave doivent recevoir une dose de vaccin trivalent.

1.2 VACCINATION CONTRE LA DIPHTÉRIE

La recommandation d'un rappel de vaccination contre la diphtérie tous les 10 ans (avec la composante « d » diphtérie à dose réduite d'anatoxine diphtérique) a été étendue à tous les adultes (*voir recommandations particulières*).

1.3 VACCINATION CONTRE LA RAGE

La vaccination contre la rage est recommandée pour les personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (*voir recommandations particulières*).

2. RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

2.1 VACCINATION CONTRE LA COQUELUCHE

La primovaccination et le rappel à 16-18 mois peuvent être pratiqués indifféremment avec le vaccin à germes entiers ou le vaccin acellulaire. Compte tenu de la

recrudescence de cas de coqueluche observée chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel est recommandé, depuis 1998, entre l'âge de 11 et 13 ans et doit être pratiqué avec un vaccin coquelucheux acellulaire, en même temps que le 3^e rappel diphtérie, tétanos et polio.

2.2 VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

Dans son avis du 8 mars 2002, le CSHPF a recommandé la vaccination systématique de tous les enfants avant 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson, ainsi que la vaccination des groupes à risque (*voir recommandations particulières*). La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 2 mois (sauf pour les enfants nés de mère antigène HBs positif chez lesquels elle doit être pratiquée impérativement à la naissance⁶, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs). Cette recommandation a été confirmée par les réunions de consensus de 2003⁷ et 2004⁸, et par l'avis du 14 et 26 septembre 2004 du CTV et du CSHPF qui a considéré qu'il n'y avait pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France.

5. Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010 consultable sur le site : <http://www.sante.gouv.fr>

6. Circulaire N° DGS/SD5C/DHOS/E2/2004/532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire au cours de la grossesse de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B.

7. Anaes-Inserm : Réunion de consensus – vaccination contre le virus de l'hépatite B – Mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003 – Faculté de Médecine Xavier Bichat – Paris. Texte des recommandations. 17 p.

8. Afssaps-Anaes-Inserm : Audition publique : vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux (Paris – 9 novembre 2004). Rapport d'orientation de la commission d'audition. 24 novembre 2004. 14 p.

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

Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières (*voir risques professionnels et recommandations particulières*).

Pour les nourrissons dont les parents préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins par une seule injection, les vaccins combinés hexavalents contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B peuvent être utilisés. Il est alors recommandé l'utilisation du calendrier suivant :

2.3 VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE

L'augmentation de la couverture vaccinale, depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français pour tous les nourrissons (en 1983), a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole et donc d'une diminution de la probabilité de rencontrer le virus sauvage. Ce fait, ajouté aux taux actuels de couverture vaccinale voisins de 85 %, a conduit à la situation d'aujourd'hui, dans laquelle un certain nombre d'adolescents et de jeunes adultes ne sont pas immunisés contre la rougeole, n'ayant ni rencontré le virus sauvage ni été vaccinés, entraînant un risque de survenue d'épidémies de rougeole.

L'augmentation de la couverture vaccinale des enfants avant l'âge de 2 ans (qui doit atteindre au moins 95 %), l'administration d'une seconde dose plus tôt et la vaccination des sujets réceptifs (adolescents et jeunes adultes) dont le nombre s'est accru ces dernières années devraient permettre à terme d'interrompre la transmission des trois maladies.

– Tous les enfants âgés de 24 mois devraient avoir reçu deux doses du vaccin contre la rougeole, les oreillons et

Âge	Vaccin	Valences
Deux mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche aC*, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B
Trois mois	Vaccin pentavalent aC*	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche aC*, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b
Quatre mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche aC*, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B
Seize à dix-huit mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche aC*, Polio, infections à <i>Haemophilus influenzae</i> b, Hépatite B

* aC = acellulaire.

la rubéole. La première dose est recommandée à l'âge de 12 mois et la seconde entre 13 et 24 mois (respecter un délai d'au moins un mois entre les deux vaccinations). Cette seconde vaccination ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première vaccination. La seconde dose peut être administrée plus tard si elle n'a pu être effectuée au cours de la deuxième année.

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

- Les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (soit entre 24 mois et 13 ans en 2005), devraient avoir reçu deux doses de vaccin trivalent.

- Les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole auparavant (il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005), devraient avoir reçu une dose de vaccin trivalent. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les 2 mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Chez les femmes nées avant 1980 (de plus de 25 ans en 2005) non vaccinées, la **vaccination contre la rubéole** est recommandée, par exemple lors d'une consultation de contraception ou pré-nuptiale ; la sérologie préalable et postvaccinale

n'est pas utile. Cependant, si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Chez les femmes enceintes, si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité⁹, ou à défaut au plus tôt après la sortie.

2.4 VACCINATION CONTRE LA TUBERCULOSE

La vaccination par le BCG est obligatoire, sauf en cas de contre-indication médicale, chez les enfants de moins de 6 ans accueillis en collectivité (y compris chez une assistante maternelle). Elle est recommandée dès le premier mois de vie pour les enfants vivant dans un milieu à risque élevé de tuberculose. Elle est obligatoire, en cas d'absence de vaccination antérieure pour les enfants de plus de 6 ans, les adolescents et jeunes adultes fréquentant les établissements d'enseignement du premier et du second degré, ainsi que certaines collectivités¹⁰ et pour les adultes exposés. La technique vaccinale de référence se fait par voie intradermique selon une posologie adaptée à l'âge...

9. Cette vaccination peut être pratiquée par les sages-femmes, voir Arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer (*Journal officiel* n° 78 du 3/04/05).

10. Articles R. 3112-1 et 3112-2 du code de la santé publique.

Rappel : la **revaccination** par le BCG en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, a été supprimée en 2004¹¹.

En conséquence l'Intradermo-réaction à la tuberculine à 5 Unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG. Elle doit être pratiquée :

1°– pour vérifier l'absence de tuberculose avant la primovaccination ; toutefois, les nouveau-nés sont vaccinés sans test préalable,

2°– dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose,

3°– comme aide au diagnostic de la tuberculose,

4°– comme test de référence dans le cadre de la surveillance des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et 3112-2 du code de la santé publique.

Il faut signaler la disparition de la forme multipuncture du BCG (Monovax®) annoncée par le laboratoire producteur pour fin 2005.

3. RISQUES PROFESSIONNELS

En milieu professionnel, le risque d'exposition est évalué par le médecin du travail.

3.1 VACCINATIONS OBLIGATOIRES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

3.1.a Personnels visés par l'article L. 3111-4. du code de la santé publique (ancien article L. 10), loi du 18 janvier 1991, arrêté du 15 mars 1991¹², arrêté du 23 août 1991¹³

Diphtérie

Rappel tous les 10 ans avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine.

Tétanos-polio

Rappel tous les 10 ans.

Hépatite B

Trois injections (schéma 0-1-6). Si la primovaccination a été pratiquée avant l'âge de 25 ans, il n'y a pas lieu de faire de rappel. Si la primovaccination a été effectuée après l'âge de 25 ans, et que l'on ne dispose pas de résultats d'un dosage même ancien des anticorps anti-HBs montrant une valeur supérieure à 10 mUI/ml, le rappel à 5 ans doit être effectué, suivi d'un contrôle sérologique un à deux mois plus tard. Si le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur au seuil considéré comme protecteur (en pratique 10 mUI/ml), aucun autre rappel n'est à prévoir. Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur au seuil, le médecin du travail procédera à l'évaluation de l'opportunité de doses additionnelles, sans excéder un nombre de 6 injections au total (y compris les 3 injections de la première série vaccinale). Cette stratégie de contrôle de l'immunité chez les personnes vaccinées après l'âge de 25 ans est aussi applicable aux personnes à haut risque d'exposition (*voir recommandations particulières* : 4.5. – *i et j*).

11. Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (JO 152 du 2/07/04),

– Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques (JO 174 du 29/07/04),

– Circulaire N°DGS/SD5C/2004/373 du 11 octobre 2004 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG, et à la pratique des tests tuberculiques.

12. Fixe la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné. Cet arrêté a été modifié par l'arrêté du 29 mars 2005 qui complète la liste des autres établissements et organismes par les mots « services d'incendie et de secours ».

13. Dresse la liste des études qui imposent une obligation vaccinale pour les étudiants.

Les modalités de contrôle de l'immunisation ont été précisées (dans le cadre de certaines professions) par l'avis du CSHPF relatif à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite B aux patients par les professionnels de santé du 27 juin et du 7 novembre 2003. Cet avis va avoir un impact sur le contrôle de la vaccination contre le VHB jusqu'ici définie par l'arrêté du 26 avril 1999, non seulement pour les étudiants de certaines filières mais aussi pour les praticiens en exercice comme les médecins, chirurgiens dentistes, infirmiers, sages-femmes, laborantins¹⁴. Un nouvel arrêté actualisant l'arrêté du 26 avril 1999 qui fixait les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 (ancien L.10) du code de la santé publique, est en cours de rédaction. Toutefois dans l'attente de la publication de ce nouveau texte réglementaire prenant en compte cet avis, l'ancienne réglementation relative à la vaccination contre l'hépatite B et aux conditions d'immunisation est toujours applicable.

Typhoïde

Une injection puis revaccination tous les trois ans pour les personnels de laboratoire d'analyse de biologie médicale.

3.1.b Personnels des établissements de santé et autres visés par le décret d'application de l'article L. 3112-1 (ancien article L. 215) du code de la santé publique

Tuberculose

- Une IDR à la tuberculine à 5 Unités de tuberculine liquide est obligatoire à l'embauche. Le résultat de sa mesure doit être noté, il servira de test de référence.

- Une vaccination par le BCG, même ancienne, sera exigée à l'embauche.

Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale par le BCG :

- les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination,
- les personnes présentant une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme la preuve de la vaccination par le BCG¹⁵.

3.2 VACCINATIONS RECOMMANDÉES

3.2.a Grippe

Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque (*voir 4.3*),

14. Selon l'avis du CSHPF relatif à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B aux patients par les professionnels de santé du 27 juin et du 7 novembre 2003, la stratégie vaccinale et le contrôle de l'immunisation seront fonction de la profession :

A : aide-soignant, ambulancier, audio-prothésiste, auxiliaire de puériculture, ergothérapeute, manipulateur d'électroradiologie médicale, masseur kinésithérapeute, orthophoniste, orthoptiste, pédicure-podologue, pharmacien (non biologiste), psychomotricien : inchangé.

B : médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier, pharmacien-biologiste, laborantin-préleveur, ou personne titulaire du certificat de préleveur sanguin : pour ces professionnels, cet avis du CSHPF recommande d'abaisser l'âge de la primovaccination au-delà duquel une recherche d'anticorps est par la suite nécessaire, de 25 ans à 13 ans. Le CSHPF a de plus précisé une conduite à tenir devant un sujet vacciné dont la concentration des anticorps anti-HBs dans le sérum, à l'issue de la primovaccination ou d'une injection de rappel, est inférieure à 10 mUI/mL. Les mesures à mettre en œuvre sont subordonnées au résultat de la recherche de l'antigène HBs. Lorsque l'antigène HBs n'est pas détectable dans le sérum, la vaccination doit être reprise, jusqu'à détection d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser 6 injections. En l'absence de réponse à la vaccination, les postulants à une école ou filière, ou les professionnels peuvent être autorisés à exercer sans limitation d'activité, mais ils doivent être soumis à une surveillance annuelle des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti-HBs). En ce qui concerne les autres professions soumises à l'obligation vaccinale (*voir ci-dessus* : A) et citées dans l'arrêté du 23 août 1991, et qui ne pratiquent pas d'acte invasif, elles peuvent être maintenues en activité après avis du médecin du travail.

15. Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques, qui détermine les conditions dans lesquelles la cicatrice pourra être considérée comme une preuve d'une vaccination par le BCG.

personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, et personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

3.2.b Coqueluche

Professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux, c'est-à-dire personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Pour les étudiants des filières médicales ou paramédicales, il est recommandé de pratiquer cette vaccination à l'occasion d'un rappel dTP en utilisant un vaccin à quatre valences.

3.2.c Varicelle

Les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative qui exercent les professions suivantes : professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment), professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynéco-obstétrique, néonatalogie, maladies infectieuses).

3.2.d Rougeole

Les personnes de plus de 25 ans non vaccinées et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave doivent recevoir une dose de vaccin trivalent.

3.2.e 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 handicapées, personnels de traitement des eaux usées, personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

3.2.f Leptospirose

Activité professionnelle¹⁶ exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants :

- curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges ;
- activités liées à la pisciculture en eaux douces ;
- travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration ;
- certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêche ;
- certaines activités spécifiques aux Dom-Tom.

3.2.g 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 abattoirs.

16. Avis du CSHPF du 18 mars 2005 relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque. Voir aussi le rapport : «Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose» (CSHPF, 18 mars 2005), consultable sur <http://www.sante.gouv.fr>

4. RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

4.1 VACCINATION CONTRE LA DIPHTÉRIE

Le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique :

- est recommandé pour les voyageurs en zones d'endémie;
- et peut être utilisé en cas de pénurie du vaccin Diphtérie Tétanos Polio, à partir de l'âge de 6 ans.

4.2 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. La vaccination ne doit pas être effectuée chez la femme enceinte. Cependant, en cas de circonstances particulières (impossibilité de report d'un voyage dans une zone d'endémie), le bénéfice de la vaccination devra être évalué en fonction du risque par le médecin vaccinateur. La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire en Guyane.

4.3 VACCINATION CONTRE LA GRIPPE

- Personnes âgées de 65 ans et plus;
- Personnes atteintes d'une des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose; diabète insulino-

dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime; déficit immunitaire cellulaire (chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être faite par l'équipe qui suit le patient);

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

4.4 VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE A

Adultes non immunisés et enfants au-dessus de l'âge de 1 an voyageant en zone d'endémie, jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées et les personnes exposées à des risques particuliers, patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie, homosexuels masculins.

4.5 VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

- a) Nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs;
- b) Enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées;
- c) Enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques;
- d) Enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité;
- e) Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples;

f) Toxicomanes utilisant des drogues parentérales ;

g) Voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (essentiellement l'Afrique subsaharienne, l'Asie, certains pays de l'Amérique centrale et du nord de l'Amérique du Sud) : le risque doit être évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions du voyage, du type d'activités et d'éventuels risques iatrogènes ;

h) Personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie ;

i) Personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets) [à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs^{17...}];

j) Patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...);

k) Entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ;

l) Partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs.

La pertinence d'un contrôle de l'immunité pour les personnes vaccinées après 25 ans, en dehors des catégories i et j (*voir risques profession-*

nels, 3.1.a) est à examiner au cas par cas en fonction de l'intensité de l'exposition et de la présence de facteurs de non-réponse à la vaccination.

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

4.6 VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE DE SÉROGROUPE C

Le vaccin anti-méningococcique conjugué C permet la vaccination de l'enfant à partir de l'âge de 2 mois ; il est recommandé pour les groupes à risque suivants :

- les sujets contacts d'un cas d'infections à méningocoque de séro groupe C,
- dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque de séro groupe C est particulièrement élevée, sur décision des autorités après avis de la cellule de crise,
- les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

4.7 VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, la vaccination antipneumococ-

17. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 15 septembre 2000 concernant les règles de prophylaxie des infections pour la pratique « d'actes corporels » sans caractère médical avec effraction cutanée (tatouage, piercing, dermatographie, épilation par électrolyse, rasage).

cique avec le vaccin polysidique 23 valent¹⁸ est recommandée, tous les 5 ans, pour les sujets splénectomisés, les drépanocytaires homozygotes, les patients atteints de syndrome néphrotique, les insuffisants respiratoires, les patients alcooliques avec hépatopathie chronique, les insuffisants cardiaques et les sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque. Cette vaccination doit être proposée lors de leur admission dans des structures de soins ou d'hébergement aux sujets ci-dessus qui n'en auraient pas encore bénéficié.

Chez l'enfant de moins de deux ans, la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent¹⁹ est fortement recommandée à partir de 2 mois pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection par le VIH ;
- déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à
 - une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique ;
 - un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
- cardiopathie congénitale cyano-gène, insuffisance cardiaque ;
- pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ;
- brèche cérébro-méningée ;
- diabète.

La vaccination par le vaccin anti-pneumococcique heptavalent conjugué est également recommandée pour les enfants âgés de moins de 2 ans exposés

à un ou des facteurs de risque lié(s) au mode de vie identifiés dans la littérature : enfant gardé plus de quatre heures par semaine en compagnie de plus de deux enfants en dehors de la fratrie, enfant ayant reçu moins de deux mois d'allaitement maternel, enfant appartenant à une fratrie d'au moins trois enfants (d'âge préscolaire).

Enfin, la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique heptavalent conjugué est recommandée pour les candidats à l'implantation cochléaire et les porteurs d'implants cochléaires âgés de moins de 2 ans.

4.8 VACCINATION CONTRE LA TYPHOÏDE

Voyageurs en zone d'endémie, à partir de l'âge de 2 ans.

4.9 VACCINATION CONTRE LA COQUELUCHE

Avec un vaccin acellulaire, ciblée vers les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir. Elle est également recommandée à l'occasion d'une grossesse, pour les membres du foyer (enfant qui n'est pas à jour pour cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années), selon les modalités suivantes :

- père et enfants : durant la grossesse de la mère ;
- mère : le plus tôt possible après l'accouchement.

18. Dirigé contre 23 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

19. Dirigé contre 7 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

4.10 VACCINATION CONTRE LA VARICELLE

Pour les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, lors des situations suivantes : personnes en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours), adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle (dans les 3 jours suivant l'exposition à un patient avec éruption).

4.11 VACCINATION CONTRE L'ENCÉPHALITE À TIQUES

Le comité technique des vaccinations dans sa séance du 29 janvier 2004 a estimé au vu des données présentées par l'Institut de veille sanitaire et par le Centre national de référence qu'il n'y avait pas d'indication de recommandation officielle de ce vaccin pour certaines zones françaises. La prescription de ce vaccin devra être posée au cas par cas.

4.12 VACCINATION CONTRE LA RAGE

Pour les personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine²⁰ (chiroptérologues).

5. RECOMMANDATIONS VACCINALES AUX VOYAGEURS

Des recommandations sanitaires pour les voyageurs sont élaborées par le Comité des maladies d'importation et des maladies liées au voyage, comité

permanent (Arrêté du 25 septembre 2002) du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Le programme de vaccination à réaliser doit être adapté à l'âge et au statut vaccinal du voyageur, à la situation sanitaire du pays visité, aux conditions et à la durée du séjour.

Outre la mise à jour des vaccinations inscrites au calendrier vaccinal (diphthérie, tétanos, poliomyélite) et de celles qui figurent dans la rubrique « recommandations particulières » (fièvre jaune, hépatite A, hépatite B, typhoïde), d'autres vaccinations peuvent être indiquées pour certains voyageurs (encéphalite japonaise, encéphalite à tiques, méningite à méningocoques A, C, Y, W135, rage).

Ces vaccinations sont détaillées dans les recommandations sanitaires pour les voyageurs, approuvées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, qui sont publiées chaque année dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* et qui peuvent être consultées sur le site Internet du ministère : www.sante.gouv.fr et de l'Institut de veille sanitaire : www.invs.sante.fr

Des informations complémentaires peuvent être obtenues en consultant le site Internet du ministère de la Santé et des Solidarités : www.sante.gouv.fr, rubrique « vaccinations », « Conseil supérieur d'hygiène publique – section des maladies transmissibles », ou « actualités ».

20. Avis du CSHPF — section maladies transmissibles — relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition, au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (séance du 14 janvier 2005).

Calendrier des vaccinations 2005

Âge	Vaccins				
	BCG	Diphtérie Tétanos	Poliomyélite ¹	Coqueluche	Hib
Naissance	BCG ²				
2 mois	BCG ²	DT	Polio	Ce/Ca ⁴	Hib
3 mois		DT	Polio	Ce/Ca ⁴	Hib
4 mois		DT	Polio	Ce/Ca ⁴	Hib
9 mois					
12 mois					
16-18 mois		DT	Polio	Ce/Ca ¹⁰	Hib
24 mois					
< 6 ans					
6 ans		DT ¹¹	Polio		
11-13 ans		DT	Polio	Ca ¹²	
16-18 ans		DT ¹¹	Polio		
18-25 ans		dT ^{16, 17}	Polio ¹⁶	Ca ¹⁸	
> 25 ans					
> 65 ans		dT ^{16, 17}	Polio ¹⁶		

Lorsqu'un retard est intervenu dans la réalisation du calendrier de vaccinations 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.

LÉGENDES DU TABLEAU

Les vaccins indiqués sur fond gris existent sous forme combinée :

- Diphtérie, tétanos, coqueluche corps bactériens entiers, polio ;
- Diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio ;
- Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire ;
- Diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire ;
- Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire, plus Hib ;
- Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire, plus Hib, plus Hépatite B.

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

1. Le vaccin poliomyélique inactivé est le seul utilisé pour les primovaccinations et les rappels.
2. La vaccination BCG précoce est réservée aux enfants vivant dans un milieu à risque. La vaccination BCG est obligatoire à l'entrée en collectivité, incluant la garde par une assistante maternelle. Il n'est pas nécessaire de contrôler les réactions tuberculiques après vaccination.
3. À la naissance pour les enfants nés de mère Ag HBs positif : vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance et immunoglobulines anti-HBs administrées simultanément en des points différents. Deuxième et troisième doses respectivement à 1 et 6 mois. Contrôle sérologique entre 7 et 12 mois.

4. La vaccination peut être pratiquée indifféremment avec le vaccin coquelucheux à germes entiers (Ce) ou le vaccin acellulaire (Ca).
5. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour tous les enfants avant 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson.
6. La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Pn7) est fortement recommandée à partir de 2 mois pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque. La vaccination par le vaccin anti-pneumococcique heptavalent conjugué est également recommandée pour les enfants âgés de moins de 2 ans exposés à un ou des facteurs de risque liés au mode de vie identifiés dans la littérature : enfant gardé plus de quatre heures par semaine en compagnie de plus de deux enfants en dehors de la fratrie, enfant ayant reçu moins de deux mois d'allaitement maternel, enfant appartenant à une fratrie d'au moins trois enfants (d'âge préscolaire).
7. Vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer dès l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole-oreillons-rubéole. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit. Si le vaccin monovalent rougeoleux a été utilisé à 9 mois, l'enfant devra recevoir deux injections de vaccin trivalent à au moins un mois d'intervalle à partir de 12 mois.
8. La vaccination complète comprend deux doses, première dose à 12 mois, deuxième dose au moins un mois après la première, si possible avant l'âge de 24 mois.
9. Pour les enfants à partir de 6 mois, les adolescents et les adultes,

Tableau synoptique

Vaccins				Âge
Hépatite B	Pneumo	Rougeole Oreillons Rubéole	Grippe	
<i>Hep B</i> ³				Naissance
Hep B ⁵	<i>Pn7</i> ⁶			2 mois
	<i>Pn7</i> ⁶			3 mois
Hep B ⁵	<i>Pn7</i> ⁶			4 mois
		<i>Rougeole Oreillons Rubéole</i> ⁷		9 mois
		Rougeole Oreillons Rubéole ⁸	<i>Grippe</i> ⁹	12 mois
Hep B ⁵	<i>Pn7</i> ⁶	Rougeole Oreillons Rubéole ⁸		16-18 mois
				24 mois
		Rougeole Oreillons Rubéole ¹⁴		< 6 ans
Hep B ¹³	<i>Pn23</i> ¹⁹			6 ans
		Rougeole Oreillons Rubéole ¹⁵		11-13 ans
				16-18 ans
		Rubéole ²⁰		18-25 ans
			<i>Grippe</i> ²¹	> 25 ans
				> 65 ans

S'ils sont atteints de pathologies spécifiques (voir détails en 4.3 du calendrier complet) ou dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile).

10. La vaccination peut être pratiquée indifféremment avec le vaccin coquelucheux à germes entiers (Ce) ou le vaccin acellulaire (Ca).

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

12. À cet âge, le vaccin coquelucheux acellulaire doit être utilisé.

13. Si la vaccination contre l'hépatite B n'a pas été pratiquée dans l'enfance : un schéma complet en trois injections, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième 5 à 12 mois après la date de la deuxième injection.

14. Deux doses de vaccin triple associé rougeole, oreillons, rubéole à au moins un mois d'intervalle sont recommandées pour tous les enfants n'en ayant pas bénéficié, quels que soient leurs antécédents vis-à-vis des trois maladies.

15. Une dose de vaccin trivalent pour les personnes de 13 à 25 ans n'ayant pas été vaccinées contre la rougeole auparavant.

16. À renouveler tous les 10 ans.

17. À partir de 18 ans, on effectue le vaccin diphtérique contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio).

18. Pour certains professionnels de santé et les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou les années à venir, et n'ayant pas reçu de vaccination coquelucheuse au cours des dix dernières années, un rappel de vaccination coquelucheuse acellulaire est recommandé.

19. Chez l'enfant de plus de 2 ans et l'adulte, la vaccination anti-pneumococcique avec le vaccin polysidique 23 valent (Pn 23) est recommandée, tous les 5 ans, pour les sujets splénectomisés, les drépanocytaires homozygotes, les patients atteints de syndrome néphrotique, les insuffisants respiratoires, les patients alcooliques avec hépatopathie chronique, les insuffisants cardiaques et les sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

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

21. Tous les ans.

Depuis la parution du calendrier vaccinal en juillet 2005, la distribution en France du vaccin coquelucheux à corps bactériens entiers a été arrêtée (début janvier 2006) ; la primovaccination et le rappel à 16-18 mois sont désormais pratiqués avec le vaccin acellulaire.

NDE

Liste des avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section des maladies transmissibles) relatifs à la vaccination publiés depuis le calendrier vaccinal 2004

Avis du CSHPF relatif au rappel de vaccination anti-diphtérique chez l'adulte (séance du 18 mars 2005)

Avis du CSHPF relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque (séance du 18 mars 2005)

Avis du CSHPF relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition, au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine (séance du 14 janvier 2005)

Avis du CSHPF relatif à la conduite à tenir devant des cas groupés d'infection invasive à pneumocoque dans une collectivité de personnes âgées (séance du 14 janvier 2005)

Avis du CSHPF relatif à l'inscription des services d'incendie et de secours dans la liste des établissements et organismes dans lesquels le personnel est soumis à l'obligation vaccinale pour le DTP et l'hépatite B (arrêté du 15 mars 1991) (séance du 24 septembre 2004)

Avis du CSHPF relatif à la conduite à tenir dans l'entourage d'un cas de rage humaine (séance du 24 septembre 2004)

Avis du Comité technique des vaccinations (CTV) et du CSHPF concernant la vaccination contre l'hépatite virale B (CTV du 14 septembre 2004, CSHPF du 26 septembre 2004)

Avis du CSHPF relatif au vaccin oral contre le choléra (séance du 14 mai 2004)

Avis du CSHPF relatif à la vaccination anti-grippale pour les voyageurs (séance du 14 mai 2004)

Rapport du Comité technique des vaccinations et du CSHPF sur la conduite à tenir devant des cas groupés d'infection invasive à pneumocoque dans une collectivité (12 mai 2005)

Rapport du CSHPF : « Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose » (18 mars 2005)

Rapport du CSHPF relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche (validation le 16 janvier 2004 – mise à jour le 1^{er} février 2005) ; synthèse de ce rapport publiée dans le *BEH* n° 7/2005.

Rapport du CSHPF : « Recommandations relatives à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées aux virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine » (séance du 14 janvier 2005)

Ces avis et rapports sont disponibles sur le site Internet du ministère de la Santé et des Solidarités à l'adresse suivante : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/cs231.htm>

Vaccination de populations spécifiques

VACCINATION DES FEMMES ENCEINTES

La réévaluation récente des risques et bénéfices de la vaccination en cours de grossesse a conduit aux recommandations suivantes :

- Pour certains vaccins, les données cliniques concernant la toxicité foetale sont rassurantes. Ce sont des vaccins inactivés, vaccin polio injectable ou anatoxine tétanique. Le vaccin grippal peut être administré au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. Cependant, pour les femmes enceintes présentant un risque élevé de complications associées à la grippe, l'administration du vaccin est recommandée, quel que soit le stade de la grossesse.
- D'autres vaccins sont à éviter : le vaccin diphtérique qui peut entraîner des réactions fébriles importantes, le vaccin contre la rage ou l'hépatite A du fait du peu de données disponibles, les vaccins vivants atténués en général, et en particulier le vaccin contre la rubéole.

Concernant ce dernier vaccin, vaccin viral vivant atténué, l'évaluation de plus de mille grossesses exposées (dans les trois mois précédant la conception,

La vaccination est envisagée chez la femme enceinte en fonction du risque infectieux encouru.

Quel que soit le niveau de recommandation (possible, à éviter ou déconseillé), si la vaccination est justifiée du fait d'un voyage imprévu

en zone endémique, d'un contexte épidémique ou professionnel, elle doit être réalisée.

Une vaccination, quelle qu'elle soit, réalisée par mégarde chez une femme enceinte avec les vaccins actuellement disponibles ne justifie pas d'interrompre la grossesse.

en cours de grossesse ou dans les trois mois suivant la conception) ne trouve aucun cas de rubéole congénitale lié à la vaccination. Chez quelques enfants, on a pu mettre en évidence, par la sérologie, une infection infraclinique, mais il n'est retrouvé aucun tableau malformatif correspondant au syndrome de rubéole congénitale ni aucune atteinte neurosensorielle. Le virus vaccinal ne se transmet pas de personne à personne et l'on peut vacciner les enfants d'une femme enceinte séronégative sans danger.

Une femme dépistée séronégative vis-à-vis de la rubéole à l'occasion de sa grossesse doit être vaccinée avant sa sortie de la maternité.

- De nombreux vaccins (vaccin contre l'hépatite B, la leptospirose, les méningocoques A et C, le pneumocoque, la typhoïde, la fièvre jaune, la rougeole, la tuberculose, la varicelle) sont déconseillés chez la femme enceinte en raison de l'absence de données pertinentes. Leur utilisation, comme mentionné dans l'encadré de la page précédente, est justifiée au cas où existerait un risque infectieux important : voyage imprévu en zone endémique, contexte épidémique, contexte professionnel, exposition intrafamiliale.
- Enfin, certains vaccins n'ont pas d'indication chez la femme enceinte : ce sont les vaccins contre les oreillons et contre les infections à *Haemophilus influenzae b*.

Par ailleurs, lorsqu'une vaccination spécifique est envisagée chez une femme enceinte, il est souhaitable de préférer, dans la mesure du possible, une forme monovalente si elle existe.

VACCINATION DES ALLERGIQUES

La vaccination des allergiques suscite des appréhensions de la part du public et du corps médical.

Les travaux les plus récents et la purification de plus en plus poussée des vaccins ont prouvé le caractère périmé et abusif du dogme de la contre-indication vaccinale formelle chez les allergiques. Seuls quelques rares cas obligent le médecin à différer ou à suspendre le rythme normal des vaccinations. De plus, il faut savoir que l'abstention vaccinale n'est pas sans inconvénient : la personne allergique est plus qu'une autre sensible à certaines infections.

La connaissance de la composition des vaccins permet de lever certaines des appréhensions. Le **tableau I** rappelle les constituants pouvant être responsables d'allergies.

Il faut distinguer les vaccins cultivés sur œuf embryonné de poule (grippe, fièvre jaune), dont le contenu en protéines de l'œuf est démontré et qui comportent un risque chez l'allergique à l'œuf, des vaccins préparés sur culture de fibroblastes de poulet (rougeole-oreillons-rubéole), dont le contenu en protéines de l'œuf est pratiquement nul et le risque chez l'allergique à l'œuf limité.

En règle générale, un certain nombre de précautions s'applique à la vaccination des allergiques :

- Ne pas vacciner lors d'une poussée évolutive de la maladie.

TABLEAU I

Vaccination des allergiques - Constituants des vaccins pouvant être responsables d'allergies

Vaccins	Protéines d'œuf	Gélatine	Antibiotiques (traces)
Amaril (fièvre jaune)	Oui	Oui	
Grippe	Oui		Présence
Polio inactivé injectable			Streptomycine
Rage			Néomycine
Rougeole-oreillons-rubéole		Oui	Néomycine, kanamycine
Rubéole			Néomycine, kanamycine
Varicelle		Oui	Néomycine

- S'assurer que le vaccin utilisé ne contient pas d'antibiotiques réputés dangereux chez cet allergique.
- Prescrire un antihistaminique le jour de la vaccination et poursuivre le traitement jusqu'à deux jours après celle-ci.
- Devant une allergie à un vaccin, il n'est pas exclu, si la vaccination apparaît indispensable, d'évaluer la sensibilité du sujet avec une solution de vaccin dilué dans du sérum physiologique. Les tests peuvent être effectués par comparaison de la réaction cutanée au sérum physiologique et vaccin dilué, puis injection intradermique de 0,02 ml d'une solution de vaccin au 1/1 000^e. Une réaction négative est suivie d'injections sous-cutanées successives de solutions de vaccin à concentration croissante, jusqu'à la dose entière. Ces épreuves doivent être pratiquées par des équipes entraînées, avec une voie veineuse en place.
- Pour la vaccination contre la fièvre jaune, on effectue un test percutané, le prick-test.

VACCINATION DES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES

LES VACCINS VIVANTS

En général, les personnes immunodéprimées, ou dont le statut immunitaire est douteux, ne doivent pas recevoir de vaccins vivants, viraux ou bactériens. Malgré l'accent mis sur les précautions d'emploi, les contre-indications et l'efficacité sub-optimale des vaccinations, certains immunodéprimés peuvent bénéficier de vaccinations particulières ou de routine.

LES VACCINS INACTIVÉS ET L'IMMUNISATION PASSIVE

L'administration de vaccins inactivés et d'immunoglobulines doit être effectuée lorsqu'ils sont nécessaires, car le risque d'effets indésirables n'augmente pas chez les immunodéprimés. Cependant, la réponse immunitaire peut varier et être diminuée. La capacité de développer une réponse correcte dépend de

la date de survenue de l'immunodépression. Lorsqu'on arrête un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire est correcte entre trois mois et un an après l'arrêt du traitement. Le vaccin grippal inactivé doit être administré chaque année, à partir de l'âge de 6 mois et avant la saison de la grippe. Chez les enfants ayant des tumeurs malignes, la vaccination grippale ne doit pas être administrée moins de trois à quatre semaines après l'arrêt du traitement et lorsque le nombre de granulocytes et lymphocytes atteint au moins $1000/\mu\text{L}$.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est recommandée.

DÉFICITS IMMUNITAIRES CONGÉNITAUX

Les déficits immunitaires congénitaux sont affaire de spécialistes et le programme vaccinal ne peut être défini qu'avec l'équipe ayant en charge le patient. Dans les déficits en lymphocytes T et les déficits combinés sévères, tous les vaccins vivants sont contre-indiqués (viraux et BCG). Si les autres vaccinations peuvent en théorie être pratiquées, elles sont sans efficacité. Au décours d'une transplantation médullaire, quand elle est possible, une fois affirmée la prise de la greffe de moelle, le calendrier vaccinal sera discuté.

Les déficits isolés des lymphocytes B nécessitent des injections régulières d'immunoglobulines, ce qui peut entraver l'efficacité des vaccins vivants atténués. D'une façon générale, il est nécessaire d'attendre trois mois après l'utilisation des gammaglobulines pour pratiquer une vaccination. Cela n'est pas possible chez les enfants nécessitant des gammaglobulines de façon mensuelle (agammaglobulinémie). S'il est possible d'utiliser des vaccins très immunogènes tels que les vaccins diphtérique et tétanique, il est formellement contre-indiqué d'utiliser des vaccins vivants, en particulier le vaccin amaril.

DÉFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES

Lorsque le déficit immunitaire est secondaire à une thérapeutique immunosuppressive, une vaccination de rappel réalisée alors que la primovaccination a été faite avant l'état d'immuno-suppression est généralement efficace et il n'est pas forcément nécessaire de reprendre l'ensemble des vaccinations. Dans le doute, une sérologie vaccinale réalisée quatre semaines après un rappel vaccinal est utile. Il est habituel d'attendre un délai de trois mois après l'arrêt de toute chimiothérapie avant de pratiquer un rappel. En l'absence de varicelle antérieure, les recommandations vaccinales doivent être respectées (voir « *La vaccination contre la varicelle* », p. 284).

Traitements à base de corticoïdes

Ces traitements peuvent causer une immunosuppression variable selon la dose et la durée du traitement, de même que selon son mode d'administration. L'expérience montre que, lors de l'administration de doses ≥ 2 mg/kg par jour de prednisone, ou équivalent à un total ≥ 20 mg/jour pour un enfant de

plus de 10 kg pendant plus de quatorze jours, des problèmes peuvent survenir lors de l'administration de vaccins vivants. En conséquence :

- L'administration de traitements cutanés ou par aérosol, oculaires, articulaires, ne provoque pas d'immunosuppression suffisante pour contre-indiquer l'administration de vaccins viraux vivants. Si une immunosuppression clinique ou biologique survenait à la suite d'une administration prolongée, il faudrait surseoir aux vaccinations pendant un mois après l'arrêt du traitement.
- Les enfants recevant une dose physiologique, ou des doses faibles ou modérées (< 2 mg/kg par jour ou < 20 mg/jour si leur poids est supérieur à 10 kg), quotidiennement ou un jour sur deux, peuvent recevoir les vaccins viraux vivants.
- Les enfants recevant des doses ≥ 2 mg/kg par jour de prednisone, ou équivalent à un total ≥ 20 mg/jour pour un enfant de plus de 10 kg pendant moins de quatorze jours, peuvent recevoir les vaccins viraux vivants.
- Les enfants recevant des doses ≥ 2 mg/kg par jour de prednisone, ou équivalent à un total ≥ 20 mg/jour pour un enfant de plus de 10 kg pendant plus de quatorze jours, ne doivent pas recevoir de vaccins viraux vivants avant au moins un mois après la fin du traitement.
- Les enfants qui souffrent d'une immunodéficience ou d'une maladie potentiellement immunosuppressive et qui reçoivent des corticoïdes locaux ou systémiques ne doivent pas recevoir de vaccins viraux vivants.

PERSONNES INFECTÉES PAR LE VIH

La vaccination des adultes infectés par le VIH

Les personnes infectées par le VIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections pouvant bénéficier d'une protection vaccinale (pneumocoque). Elles sont également à risque plus élevé pour d'autres infections (hépatite B). Pour la majorité des autres maladies, le risque est identique à celui couru par la population générale. Certains éléments doivent être pris en compte :

- La réponse immunitaire est moins bonne que celle des personnes non infectées, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à $500/\text{mm}^3$ et *a fortiori* à $200/\text{mm}^3$. La durée de la protection peut être plus courte que dans la population générale.
- La majorité des vaccins peut induire une augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique péjorative.
- Les vaccins vivants atténués sont en principe contre-indiqués, comme dans toutes les situations de déficit de l'immunité cellulaire [tableau II].

La vaccination des enfants infectés par le VIH ou nés de mère infectée par le VIH

Enfants ayant des signes cliniques de sida

En général, les vaccins viraux vivants (polio oral, varicelle) et bactériens vivants (BCG) ne doivent pas être administrés. La vaccination triple rougeole-

TABLEAU II

Vaccination des adultes infectés par le VIH

Vaccinations	Recommandations générales	Recommandations pour les personnes infectées par le VIH
BCG	À l'embauche pour certaines professions si IDR négative	Contre-indiquée
Contre la diphtérie	Rappel (dosage faible) en cas de séjour en zone endémique	Peut être pratiquée dans les mêmes indications et avec le même vaccin
Contre la fièvre typhoïde	Séjour en zone endémique	Possible
Contre la fièvre jaune	Indispensable en cas de séjour en zone exposée	Contre-indiquée chez les patients ayant des CD4 < 200/mm ³
Contre la grippe	Annuelle au-delà de 65 ans ou personnes à risque	Peut être pratiquée avec les mêmes indications
Contre l'hépatite A	Voyageurs en zone d'endémie, personnes à risque	Patients co-infectés par le VHB ou le VHC, voyageurs en zone d'endémie, personnes à risque
Contre l'hépatite B	Selon le risque	Limitée aux personnes particulièrement exposées et réceptives. Vérifier les taux d'ACHBs après vaccination
Contre les infections à méningocoques A et C	En cas de séjour en zone endémique	Possible
Contre la poliomyélite (vaccin inactivé)	Rappel tous les 10 ans	Peut être pratiquée
Contre les infections à pneumocoque (23 valences)	Splénectomisés, insuffisants cardiorespiratoires, etc.	Recommandée
Contre la rubéole	Femmes non immunisées jusqu'à 45 ans	Pas de données
Contre le tétanos	Rappel tous les 10 ans	Recommandée

D'après J.-F. Delfraissy (dir.) *Rapport 2002 : Prise en charge des personnes infectées par le VIH*. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002.

oreillons-rubéole est une exception à cette règle, et elle peut être administrée par une équipe spécialisée aux enfants qui n'ont pas de déficit immunitaire grave (nombre de T₄ > 200/mm³) en deux doses, la première à 12 mois, la deuxième avec au moins un mois d'écart.

Les vaccins recommandés en routine — diphtérique, tétanique, coquelucheux à corps bactériens entiers ou acellulaire, hépatite B, Hib et vaccin poliomyélitique inactivé — doivent être administrés en suivant le calendrier habituel. La vaccination pneumococcique avec le vaccin heptavalent conjugué chez les enfants de moins de 2 ans et dès l'âge de 2 mois, avec le vaccin 23 valent non conjugué à partir de l'âge de 2 ans, ainsi que la vaccination contre la grippe à partir de l'âge de 6 mois sont également recommandées.

Enfants infectés par le VIH et asymptomatiques

Ces enfants sont vaccinés selon le calendrier habituel, mais ne reçoivent pas le BCG. La vaccination pneumococcique à partir de l'âge de 2 mois avec le vaccin heptavalent conjugué, et à partir de 2 ans avec le vaccin 23 valent, ainsi que la vaccination contre la grippe à partir de l'âge de 6 mois sont également recommandées.

Enfants nés de mère infectée

Seule la vaccination par le BCG pose problème. Il faut s'assurer préalablement du statut de l'enfant vis-à-vis du VIH. Le passage constant des anticorps maternels dirigés contre le VIH de type IgG à travers la barrière placentaire rend ininterprétable la sérologie VIH de l'enfant jusqu'à 9-10 mois environ (la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à 14 mois). Il est donc nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant, déterminée par immunotransfert (Western Blot), avec l'apport éventuel des techniques de détection du génome viral, avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté.

- Si l'enfant n'est pas infecté : le BCG peut être normalement appliqué.
- Si l'enfant est infecté : le BCG est définitivement contre-indiqué quel que soit l'état de l'enfant, compte tenu du risque potentiel du développement d'une « bécégite » même à distance de la vaccination. Si le risque de tuberculose est important dans l'entourage du nouveau-né, l'avis sur la conduite à tenir d'une équipe pédiatrique spécialisée doit être impérativement requis.

VACCINATION DES PRÉMATURÉS

En France, 5 à 8 % des naissances surviennent prématurément, ce qui représente 35 000 à 60 000 nouveau-nés chaque année. Le prématuré a une sensibilité accrue aux infections bactériennes et virales, dont certaines peuvent être prévenues par la vaccination : coqueluche, infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b et à pneumocoque, infections grippales, rougeoleuses, hépatite B. La vaccination de routine doit débuter à 2 mois d'âge chronologique. Est-elle aussi efficace et bien tolérée chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme ?

La réponse immunitaire aux vaccins courants (**diphtérique, tétanique, coquelucheux, Hib, poliomyélitique injectable**) mesurée après la première dose administrée à l'âge de 2 mois est un peu plus faible chez le prématuré que chez le nourrisson à terme. Mais la réponse optimale est atteinte dès la troisième dose, et normale après rappel quand celui-ci est indiqué.

La **vaccination coquelucheuse** est particulièrement indiquée en raison du risque accru de complications de la maladie chez le prématuré, et de la difficulté du diagnostic (apnées fréquentes). Après vaccination avec le vaccin à germes entiers, 96 % de réponses positives ont été observées. Après vaccination avec le vaccin acellulaire, les taux moyens d'anticorps sont inférieurs chez les prématurés (64 *versus* 99 mUI/mL d'anticorps dirigés contre la toxine pertussique), mais 93,5 % des enfants sont protégés. À noter que des effets secondaires de type apnée ont été décrits après une vaccination comportant la coqueluche, qui ne sont pas rapportés au vaccin coquelucheux. La tolérance excellente n'élimine pas complètement le risque d'apnée. La recommandation est donc de vacciner l'enfant avant sa sortie de l'hôpital et de le garder sous surveillance pendant les quarante-huit heures qui suivent. Dans tous les cas, une encéphalopathie active nécessite d'attendre sa stabilisation (traite-

ment anticonvulsivant notamment) et une encéphalopathie évolutive reste une contre-indication à la vaccination coquelucheuse.

Chez le grand prématuré, des études récentes ont montré qu'il existait une corrélation inverse entre le poids de naissance et le taux de séroconversion après une vaccination commencée à la naissance avec trois doses de **vaccin hépatite B** : 55 % pour les poids de naissance inférieurs à 1 000 g, 71 % pour les poids de naissance compris entre 1 000 et 1 500 g, 96 % pour les poids de naissance supérieurs à 1 500 g. Les réponses sont satisfaisantes pour les enfants de plus de 2 000 g à la naissance ou les enfants dont la vaccination a débuté à 2 mois, quel que soit leur poids de naissance. Les enfants de mère non porteuse de l'AgHBs peuvent être vaccinés dès 2 mois. Les enfants nés de mère porteuse de l'AgHBs doivent impérativement être vaccinés à la naissance, à 1 mois et entre 6 et 12 mois (et recevoir une dose d'immunoglobulines spécifiques). S'ils pèsent moins de 2 000 g, il faut leur administrer une dose supplémentaire : à la naissance, à 1 mois, 2 mois, puis entre 6 et 12 mois. Dans les deux cas, un contrôle sérologique des marqueurs (Ag et Ac anti-HBs) devra être effectué à partir de l'âge de 9 mois, au mieux un à quatre mois après la dernière dose, pour vérifier l'efficacité de la protection.

La vaccination contre les **infections à pneumocoque par le vaccin conjugué heptavalent** est indiquée chez le prématuré. Des enfants prématurés ont été inclus dans l'étude de Black *et al.*, permettant de juger de l'immunité et de la tolérance de ce vaccin (*voir bibliographie p. 52*).

La vaccination du prématuré contre la **grippe** se heurte au fait qu'aucune étude d'immunogénicité n'est disponible chez le prématuré, ni chez l'enfant de moins de 6 mois. Elle peut, en revanche, être recommandée à l'entourage familial direct d'un enfant né prématurément.

VACCINATION DES VOYAGEURS

Les voyages dans les pays tropicaux sont de plus en plus fréquents et de plus en plus lointains, exposant le voyageur à des risques sanitaires dont beaucoup peuvent être prévenus par la vaccination. L'établissement d'un calendrier vaccinal pour le voyageur est complexe. En effet, ce calendrier est fonction du voyageur, du voyage et d'une épidémiologie souvent changeante selon les pays de destination. Il est cependant possible de donner quelques règles générales.

Des recommandations sanitaires pour les voyageurs sont élaborées par le Comité des maladies d'importation et des maladies liées au voyage, comité permanent (arrêté du 25 septembre 2002) du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Les recommandations en matière de vaccination ont été publiées dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* n° 24-25 de 2005, avec les autres recommandations sanitaires nécessaires pour le voyageur.

Quelques enquêtes récentes permettent d'apprécier le statut vaccinal des voyageurs. Une enquête de couverture vaccinale réalisée par le Groupe d'études épidémiologiques et prophylactiques chez 5 355 voyageurs tropicaux au départ de Paris pour trois destinations — Cameroun, Sénégal et Guyane

française — montre que seulement 6,9 % des voyageurs étaient correctement vaccinés pour le voyage.

Une enquête sérologique multicentrique a été réalisée par la Société de médecine des voyages, portant sur l'immunisation de 790 voyageurs se présentant dans sept centres de vaccination anti-amarile avant les vaccinations effectuées pour le voyage. Cette étude révélait un taux de protection assez faible contre le tétanos (87 %) justifiant un rappel antitétanique, surtout chez les femmes de plus de 40 ans. Les différents taux d'immunisation observés dans cette enquête sont de 94 % vis-à-vis des poliovirus 1, 2 et 3, de 68 % vis-à-vis de la diphtérie, de 99 % vis-à-vis de la rougeole, et sont inférieurs à 12 % pour l'hépatite B. Par ailleurs, il apparaît judicieux de réaliser un contrôle sérologique préalable à une vaccination contre l'hépatite A chez les personnes ayant des antécédents d'ictère, ayant vécu en zone d'endémie ou nées avant 1945 (mais il n'y a pas de danger à vacciner un sujet déjà porteur d'anticorps).

Avant de décrire les critères de décision, il faut noter que les seuls vaccins exigibles pour l'entrée dans les pays sont le vaccin amaril et le vaccin contre les méningocoques A, C, Y et W135 pour les pèlerins se rendant à La Mecque.

Le programme de vaccination du voyageur

Deux critères interviennent dans l'établissement d'un programme de vaccination destiné à un voyageur.

Le premier de ces critères est l'obligation administrative, qui correspond souvent plus à la protection du pays contre un risque infectieux venant de l'extérieur qu'aux risques réels encourus par le voyageur. Les risques réels encourus par le voyageur constituent quant à eux le second critère et varient en fonction de plusieurs paramètres :

- la situation sanitaire du pays visité ;
- les conditions et la durée du séjour ;
- les caractéristiques propres du voyageur, en particulier l'âge et le statut vaccinal antérieur.

Ces éléments permettent d'établir, à partir de la gamme de vaccins disponibles, un programme vaccinal adapté.

Critères de choix

Pour tous et quelle que soit la destination

- Pour les adultes : mise à jour des vaccinations incluses dans le calendrier vaccinal français, notamment contre la diphtérie avec une dose réduite d'anatoxine, le tétanos et la poliomyélite.
- Pour les enfants : mise à jour des vaccinations incluses dans le calendrier vaccinal français, mais plus précocement en cas de long séjour dans un pays en développement pour :
 - rougeole-oreillons-rubéole à partir de 9 mois, suivie d'une revaccination avec un vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole à 12-15 mois ;
 - BCG dès le premier mois en cas de long séjour en région endémique ;

- hépatite B dès la naissance si le risque est élevé.

En fonction de la situation épidémiologique

■ *Voyage dans une zone intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud*

Fièvre jaune : une injection au moins dix jours avant le départ ; validité : dix ans.

Exigible à partir de l'âge de 1 an, possible dès l'âge de 6 mois.

Réservée aux centres agréés par la Direction générale de la santé, qui délivrent un carnet de vaccination international.

■ *Séjour prolongé en zone rurale à la saison des pluies en Asie du Sud ou de l'Est*

Encéphalite japonaise : trois injections à J0, J7, J21 ou 28, la dernière au moins dix jours avant le départ (en cas de départ imminent, un schéma accéléré J0, J7, J14 est admis).

Possible chez l'enfant à partir de 1 an (jusqu'à 3 ans : demi-dose).

Vaccin sous ATU nominative réservé aux centres de vaccinations internationales.

■ *Séjour printanier ou estival en zone rurale en Europe centrale ou orientale*

Encéphalite à tiques : le schéma de vaccination comprend trois injections à M0, entre M1 et M3, puis entre M5 et M12 ; premier rappel dans les trois ans suivant la troisième dose.

Des doses de rappel peuvent être administrées tous les trois à cinq ans si le sujet reste exposé à des risques d'infection.

Possible chez l'enfant à partir de 3 ans (première injection : demi-dose jusqu'à 16 ans).

■ *Séjour prolongé en situation de forte promiscuité et en période épidémique, notamment en Afrique sahélienne en saison sèche*

Méningite à méningocoques A et C : une injection au moins dix jours avant le départ.

Peu efficace chez l'enfant au-dessous de 18 mois, possible néanmoins en cas d'épidémie dès l'âge de 3 mois, à condition de renouveler l'injection quelques mois plus tard.

Pour le pèlerinage à La Mecque, une vaccination datant de moins de trois ans et de plus de dix jours par le vaccin tétravalent ACYW135 (Ménomune®) est exigée par les autorités saoudiennes. Ce vaccin est réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccinations habilités à effectuer la vaccination amarile.

En fonction des conditions et de la durée du séjour

■ *Tous types de séjours dans un pays à bas niveau d'hygiène, et particulièrement chez les voyageurs porteurs d'une maladie chronique du foie*

Hépatite A : une injection dix à quinze jours avant le départ, rappel six à douze mois plus tard ; durée de protection : dix ans.

Possible chez l'enfant à partir de l'âge de 1 an.

■ *Séjour prolongé ou dans des conditions d'hygiène précaires*

Typhoïde : une injection deux semaines avant le départ ; durée de protection : trois ans.

Possible chez l'enfant à partir de l'âge de 2 ans.

- *Séjours prolongés ou fréquents, activités ou comportements à risques*

Hépatite B : deux injections espacées d'un mois, rappel unique six mois plus tard.

En cas de départ imminent : trois injections espacées d'un mois, rappel un an plus tard ; un protocole accéléré (J0, J7, J21) est également possible. Dans les deux cas, le rappel au bout d'un an est impératif.

- *Séjour prolongé ou « aventureux » et en situation d'isolement (surtout en Asie et notamment en Inde)*

Rage à titre préventif : trois injections à J0, J7, J21 ou 28, rappel un an plus tard ; durée de protection : cinq ans.

Recommandé chez les jeunes enfants dès l'âge de la marche.

La vaccination préventive ne dispense pas d'un traitement après exposition, qui doit être mis en œuvre le plus tôt possible.

Recommandations particulières

- **Grippe** : la vaccination contre la grippe est indiquée en fonction de la destination et de la saison :

- pour toutes les personnes faisant l'objet d'une recommandation dans le calendrier vaccinal français et participant à un voyage en groupe, notamment en bateau de croisière ;

- pour le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, ainsi que pour le personnel de l'industrie des voyages (guides) accompagnant des groupes de voyageurs.

En fonction de la destination, on recommandera les formulations vaccinales de l'hémisphère Nord ou Sud.

- **Choléra** : un nouveau vaccin contre le choléra, administré *per os*, est disponible dans les officines. Il n'est généralement pas justifié de le prescrire aux voyageurs pour lesquels le respect des mesures d'hygiène (hygiène alimentaire, lavage des mains) reste la meilleure des préventions. Seuls les personnels de santé allant travailler auprès de patients ou dans des camps de réfugiés en période d'épidémie pourraient en bénéficier.

Conclusion

Un voyage est une occasion de remettre à jour le calendrier vaccinal de base. En effet, les vaccinations recommandées en France sont encore plus nécessaires dans les pays tropicaux. Il ne faut pas s'en tenir aux obligations administratives, car elles sont souvent établies pour éviter l'importation d'une maladie infectieuse dans un pays où elle n'existe pas, et non pour protéger le voyageur. Il est important de disposer d'un délai suffisant pour établir l'ensemble du programme vaccinal. Le délai optimum conseillé est de un mois avant le départ, ce qui permet de réaliser l'ensemble des vaccinations nécessaires. Enfin, le point le plus important à souligner est que l'établissement du calendrier vaccinal du voyageur doit tenir compte du voyageur, du type de voyage (conditions, durée...) et des conditions épidémiologiques du pays de destination.

CALENDRIER VACCINAL UTILISÉ DANS LES ARMÉES

La pratique des immunisations dans les armées est définie par l'instruction ministérielle 3 200/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 18 février 2005. Alors que le commandement est responsable de l'application des lois et de l'exécution des règlements militaires, le Service de santé des armées assume la responsabilité de l'exécution des vaccinations.

La vaccination dans les armées repose sur une stratégie de protection à la fois collective et individuelle. Le militaire est soumis aux obligations légales, auxquelles s'ajoutent des vaccinations réglementaires et circonstancielles vis-à-vis des principales infections tropicales et à transmission féco-orale, en prévision d'un départ en zone d'endémie. En cas de refus du personnel de se soumettre aux immunisations, le militaire s'expose à une restriction d'emploi (aptitude outre-mer par exemple).

Le calendrier vaccinal est révisé annuellement depuis 2004, afin de prendre en compte les risques spécifiques de la collectivité militaire et l'évolution en vaccinologie. La mise à jour du calendrier vaccinal dans les armées est diffusée par circulaire ministérielle (cf. CM n° 3 506/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 20 décembre 2005 pour le calendrier en cours en 2006, **tableau III**).

Pour les personnels de santé, une fiche spécifique est rédigée, reprenant les obligations vaccinales pour cette catégorie professionnelle vis-à-vis de la diphtérie, du tétanos, de la poliomyélite, de l'hépatite B, de la typhoïde, de la tuberculose, et les recommandations vaccinales vis-à-vis de la coqueluche, de la varicelle, de la rougeole, telles qu'elles sont définies par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

Après avoir informé le sujet à vacciner de la nature des vaccins, les vaccinations se font dans deux circonstances : lors de l'incorporation et au cours de la période d'activité. Pour les nouveaux incorporés, le programme complet de vaccination est réalisé en fonction des antécédents vaccinaux des personnels. Pour le personnel en activité les compléments et rappels de vaccination sont à effectuer préférentiellement lors des visites systématiques annuelles, en vue du maintien de l'aptitude aux opérations extérieures et aux séjours outre-mer.

VACCINATIONS RÉGLEMENTAIRES

Les principales modifications du calendrier vaccinal survenues au cours de ces dernières années sont les suivantes :

- À l'incorporation, les militaires ne pouvant apporter la preuve écrite d'une vaccination antérieure par le BCG sont soumis à une IDR à la tuberculine à 5 UI. Ce test n'est pas destiné à vérifier l'efficacité de la vaccination BCG, mais vise à vérifier l'absence de tuberculose infection latente ou de tuberculose maladie avant la primovaccination. Les personnels pour lesquels le diamètre de l'induration de l'IDR est inférieur à 5 mm sont vaccinés par le BCG par voie intradermique.
- La stratégie vaccinale contre les méningites à méningocoques a été modifiée, avec l'émergence de la souche W135 en Afrique et au Moyen-Orient, régions

TABLEAU III

Calendrier vaccinal dans les armées 2006 (Circulaire ministérielle n° 3506/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 20 décembre 2005)

À l'incorporation		Rappels
Première convocation J0		
Vaccination méningococcique tétravalente A, C, Y, W135	Elle doit obligatoirement être pratiquée au cours de la 1 ^{re} semaine. Une seule injection.	Tous les 3 ans *
Vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite	À faire en l'absence de preuve écrite de vaccination ou de rappel de plus de dix ans, avec un vaccin faiblement dosé en anatoxine diphtérique.	Tous les 10 ans
Intradermo-réaction à la tuberculine	Uniquement chez les sujets ne pouvant apporter la preuve écrite d'une vaccination antérieure par le BCG.	
Vaccination grippale	À faire quelle que soit la date de l'incorporation.	Tous les 3 ans
Deuxième convocation J4		
Lecture IDR et mesure en mm	Réalisée par un médecin et inscrite dans le livret médical.	
BCG	Si IDR négative (< 5 mm) et absence de preuve écrite de vaccination antérieure par voie intradermique.	Aucun
Sérologie rubéole	Pour le personnel féminin.	
Troisième convocation J30		
Vaccination typhoïdique	Vaccination en une seule injection.	Tous les 3 ans *
Vaccination contre l'hépatite A	Si utilisation d'un vaccin combiné avec hépatite B, une 2 ^e injection de vaccin hépatite A sera programmée à J60.	Rappel à J365
Vaccination contre l'hépatite B (1 ^{re} injection)	Si pas de preuve écrite d'une vaccination antérieure.	
Vaccination amarile	À faire dans un CVI ou dans un SMU ayant obtenu une dérogation.	Tous les 10 ans
Quatrième convocation J60		
Vaccination hépatite B (2 ^e injection)		Rappel à J365
Vaccination hépatite A (2 ^e injection)	Uniquement si la 1 ^{re} injection a été réalisée avec un vaccin combiné A + B.	Rappel à J365
Vaccination rubéoleuse	Pour le personnel féminin dont la sérologie pratiquée à J3 est négative et en l'absence de grossesse. Une contraception sera prescrite 1 mois avant et 2 mois après la vaccination.	
Vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (2 ^e injection)	Si aucun document ne permet de faire la preuve d'une vaccination antérieure correcte.	Tous les 10 ans
Cinquième convocation J365		
Vaccination contre l'hépatite A	Utiliser un vaccin combiné si primovaccination réalisée avec ce type de vaccin. Dans les autres cas, rappel avec un vaccin identique à celui utilisé en primovaccination.	Tous les 10 ans
Vaccination contre l'hépatite B	Cas particulier des personnels de santé et des personnels à hauts risques.	Aucun

* Uniquement pour les personnels appelés à servir outre-mer et en opérations extérieures.

dans lesquelles les militaires sont appelés à se rendre. Depuis le 1^{er} janvier 2005, la vaccination à l'incorporation est pratiquée, avec un vaccin méningococcique tétravalent A, C, Y, W135. La revaccination tous les trois ans avec le vaccin tétravalent est réalisée uniquement chez les personnels appelés à servir outre-mer.

■ La vaccination contre l'hépatite B est réglementaire pour tous les militaires. Cette stratégie de prévention repose sur le risque encouru par les militaires qui interviennent dans des régions de haute ou moyenne endémicité, et sur le risque de contamination au cours des gestes de premier secours à un blessé que tout militaire peut être amené à effectuer en urgence sur le théâtre d'opérations.

– *Pour les militaires autres que les professionnels de santé* ne pouvant justifier d'une vaccination antérieure, la vaccination contre l'hépatite B consiste en l'administration de trois doses de vaccin à J0, J30 et J365 sans contrôle sérologique ultérieur, à l'exception des personnels à haut risque d'exposition : sapeur-pompier, marin-pompier, gendarmerie nationale, secouriste, pour lesquels un contrôle de l'immunité est effectué.

– *Les professionnels de santé* doivent être immunisés contre l'hépatite B, conformément aux obligations réglementaires (art. L. 3111-4 du code de la santé publique).

■ La vaccination typhoïdique est réglementaire pour les militaires. Les revaccinations tous les trois ans sont effectuées chez les personnels désignés à servir outre-mer et en opérations extérieures.

■ Avec la disponibilité, depuis quelques années, d'un vaccin amaril thermostable en dose unique, la vaccination amarile est pratiquée non seulement par les centres de vaccinations internationales agréés situés dans les hôpitaux des armées, mais également, depuis 2003, dans les services médicaux d'unité désignés par la Direction centrale du Service de santé et habilités par le ministère de la Santé et des Solidarités (Direction générale de la santé). Le calendrier vaccinal 2006 propose un rappel de vaccination vis-à-vis de la fièvre jaune uniquement pour les personnels désignés à servir outre-mer et en opérations extérieures, dans des régions à risque pour cette affection.

■ La vaccination grippale selon un schéma triennal est introduite dans le calendrier vaccinal des armées depuis 1999. Elle repose sur une stratégie de prévention collective dans le but de maintenir la capacité opérationnelle des forces. La vaccination n'est pas limitée à la période à risque (octobre à avril dans l'hémisphère Nord), car cela conduirait à une couverture vaccinale insuffisante. La première vaccination grippale est effectuée lors de l'incorporation. Les revaccinations tous les trois ans sont faites à l'occasion de la visite médicale d'aptitude.

En cas de cassure antigénique du virus grippal par rapport à la souche vaccinale, des dispositions particulières de vaccination seront prescrites par la Direction centrale du Service de santé des armées.

VACCINATIONS CIRCONSTANCIELLES

En dehors du calendrier vaccinal réglementaire, des vaccinations circonstancielles sont recommandées selon les risques d'exposition :

■ Vaccination contre l'encéphalite japonaise, réservée aux militaires désignés

pour servir en zone d'endémie (Asie du Sud-Est, Philippines, Indonésie, Inde, Sibérie orientale) pour un séjour en zone rurale d'une durée supérieure à un mois, en période de transmission ;

- Vaccination contre l'encéphalite à tiques ;
- Vaccination contre la rage ;
- Vaccination contre la leptospirose.

Bibliographie

- **Measles, Mumps, and Rubella- Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**
Morb Mort Wkly Rep 1998 ; 47 : RR-8.
- **Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 24-25 : 118-24.
- **Stratégies vaccinales.**
In : Buisson Y. (coord.) *Vaccinations dans les armées.*
Paris : Addim, 1999 ; 33-86.
- American Academy of Pediatrics.
Hypersensitivity Reactions to Vaccine Constituents.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.*
26th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2003 : 46.
- American Academy of Pediatrics.
Immunization in Special Clinical Circumstances : Preterm and Low Birth Weight Infants.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.*
26th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2003 : 66.
- American Academy of Pediatrics.
Immunocompromised children.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.*
26th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2003 : 69.
- American Academy of Pediatrics.
Treatment of Anaphylactic Reactions.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.*
26th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2003 : 63.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis F, Ray P, Hansen RJ, *et al.*
Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.
Pediatr Infect Dis J 2000 ; 19 : 187-95.
- Delfraissy JF (dir.)
Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Rapport 2002 : Recommandations du groupe d'experts.
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002.
- Fisch A, Prazuck T, Hugon-Coly F *et al.*
Étude prospective de la couverture vaccinale de 5 355 voyageurs tropicaux au départ de Paris.
Bull Epidemiol Hebd 1994 ; 22 : 98-9.
- Floret D, Salle BL, Claris O.
Faut-il vacciner les prématurés ?
Arch Pédiatr 1999 ; 6 (6) : 607-9.
- Gaudelus J.
Vaccinations des enfants à risque.
Le Pédiatre 2004 ; 36 (181) : 20-25.
- Meyer O.
Faut-il vacciner les patients atteints de maladies auto-immunes ?
Rev Prat 2004 ; 54 (15) : 1631-4.
- Saliou P, Ajjan N, Guérin N.
Efficacité et tolérance des vaccinations chez les prématurés.
Arch Pédiatr 2002 ; 9 : 629-37.
- Société de médecine des voyages.
Médecine des voyages. Guide d'information et de conseils pratiques.
Saint-Maur : Format utile, 7^e éd. 2004 : 498 p.

Principes et bases immunologiques de la vaccination

GÉNÉRALITÉS

DÉFINITION ET OBJECTIFS GÉNÉRAUX

La pénétration d'un agent potentiellement pathogène (virus, bactérie...) dans l'organisme détermine une infection. La vaccination anti-infectieuse consiste à introduire chez un individu une préparation antigénique dérivée de l'agent infectieux, de manière à lui faire produire une réponse immunitaire capable de le protéger contre les aléas de l'infection naturelle ou d'en atténuer les conséquences. Cette *immunoprophylaxie* active spécifique est, dans certains cas, très efficace. Son application à une population ou à un groupe en fait un moyen de prévention très utile en santé publique : ainsi, la vaccination a permis et permettra d'éradiquer ou d'éliminer certaines infections épidémiques. De nouveaux vaccins (améliorations de préparations antérieures ou vaccins actifs sur de nouvelles cibles infectieuses) seront obtenus en utilisant les ressources du génie génétique ainsi que les progrès de l'immunologie et de la chimie biologique.

HISTORIQUE

L'idée de la vaccination est ancienne. Faisant suite à la variolisation par inoculation volontaire de la variole pratiquée depuis des centaines d'années, Jenner, à la fin du XVIII^e siècle, a utilisé la vaccine pour prévenir la variole : ce fut la première immunisation rationnelle organisée. Avec Pasteur (1880) vint l'idée

de l'« atténuation de la virulence » en laboratoire ; elle a abouti à de nombreuses applications : vaccins contre le charbon, la rage... Par la suite, de nombreux autres vaccins ont été réalisés : vaccins « tués » ou « inactivés » typhoïdique (1896), cholérique (1896) ou coquelucheux (1926) ; anatoxines de la diphtérie (1923), du tétanos (1926), vaccins « vivants atténués » tels que le BCG (1927), la fièvre jaune (1936)... Des stratégies vaccinales se sont développées : associées à d'autres moyens de contrôle des maladies transmissibles, elles ont permis d'obtenir l'éradication de la variole avant 1980. Des progrès ont été réalisés dans la connaissance des antigènes bactériens ou viraux, permettant la production de vaccins sous-unités. L'amélioration des techniques (cultures, génie génétique, immunologie...) a abouti à de nombreux perfectionnements d'une production accrue et diversifiée.

TABLEAU I

Dates de développement des différents vaccins

Année	Vaccin développé
xviii^e siècle	
1798	Variole
xix^e siècle	
1885	Rage
1896	Typhoïde, choléra
xx^e siècle	
1923	Anatoxine diphtérique
1926	Anatoxine tétanique
1927	BCG
1936	Fièvre jaune
1945	Grippe
1955	Poliomyélite
1963	Rougeole
1967	Oreillons
1969	Rubéole
1980	<i>Haemophilus influenzae</i> b conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Varicelle, hépatite A
1998	Rotavirus
xxi^e siècle	
2006-2007	Papillomavirus

BASES IMMUNOLOGIQUES

PRINCIPES

L'objectif de la vaccination est de permettre à l'individu de développer une protection active *spécifique* vis-à-vis d'un agent infectieux, en utilisant les ressources naturelles de l'immunité anti-infectieuse.

L'**immunité** est la capacité à ne pas payer le « tribut » pathologique de l'infection. Les processus qui permettent de protéger l'individu des infections s'intègrent dans le système immunitaire, qui a la capacité de reconnaître le « soi » du « non-soi » et de contribuer à assurer l'intégrité de l'organisme.

Les agents infectieux pénètrent dans l'organisme, expriment leur *virulence* par leur capacité d'invasion et de prolifération ; certains de leurs composants (ex : paroi des bacilles à Gram-) ou de leurs produits (ex : exotoxines tétaniques ou diphtériques) participent à leur *pathogénicité*.

Le système immunitaire reconnaît les **antigènes** des agents infectieux. Il s'agit des molécules de l'agent pathogène capables de déterminer une réaction immunitaire. Ils sont dits « **immunogènes** » et activent diverses réactions immunitaires dont certaines sont protectrices par leur capacité à neutraliser l'agent infectieux ou son pouvoir pathogène.

Les vaccins miment certaines des caractéristiques immunogènes des agents infectieux en induisant les mêmes défenses immunitaires protectrices avant tout contact avec l'agent pathogène ; la vaccination exploite la *mémoire* du système immunitaire et sa réactivité plus grande lors d'un contact ultérieur avec l'agent infectieux permettant de prévenir des manifestations pathologiques.

Certains de ces vaccins sont des agents infectieux *atténués* : ils restent capables de se multiplier chez l'homme et induisent une infection inapparente ou atténuée stimulant suffisamment l'immunité spécifique protectrice contre l'agent infectieux pathogène de la même famille.

D'autres sont des agents infectieux *inactivés* (dits parfois inertes) incapables de se multiplier, composés des structures antigéniques de l'agent infectieux permettant au sujet vacciné de développer une réponse adaptée et protectrice. Parmi ces vaccins inactivés, on distingue les *vaccins entiers*, où l'agent bactérien ou viral entier est inactivé par procédé physique ou chimique, des *fractions antigéniques ou sous-unités vaccinales* : particules virales déshabitées (HBs d'origine sérique pour le vaccin contre l'hépatite B), anatoxines, antigènes capsulaires (polyosides de pneumocoques) ou membranaires (protéines bactériennes ou virales).

LA RÉPONSE IMMUNE

Les anticorps

Les vaccins stimulent la production d'anticorps protecteurs. La mesure du titre des anticorps est le moyen le plus utilisé en pratique pour évaluer l'immunisation induite par les vaccins (ex : anticorps anti-HBs pour la vaccination contre l'hépatite B). Ce sont des immunoglobulines.

Les anticorps ont la propriété de « reconnaître » des structures antigéniques ou épitopes le plus souvent situés à la surface de l'agent infectieux et de s'y fixer spécifiquement par leur « site anticorps ». La neutralisation de l'effet pathogène peut s'effectuer de différentes façons : certains anticorps s'associent aux structures de surface de l'agent pathogène ou aux toxines sécrétées

par le pathogène, inhibant leur fixation et leur pénétration dans les cellules cibles ; d'autres activent le complément pour lyser des bactéries ; certains vont « armer » des phagocytes ou des lymphocytes et les rendre capables de lyser des cellules infectées. Les anticorps sont produits par les plasmocytes issus de l'activation des lymphocytes B après une succession de réactions cellulaires provoquées par les stimulations antigéniques. Certains antigènes ont la capacité d'activer directement les lymphocytes B (il s'agit le plus souvent d'antigènes d'enveloppe polyosidiques, tels les antigènes de pneumocoque (c'est la réaction thymo-indépendante), mais la plupart des antigènes (en particulier protéiques) requièrent la présence de lymphocytes T auxiliaires pour induire des anticorps (réaction thymo-dépendante).

Des anticorps de même spécificité peuvent appartenir à différentes classes ou isotypes (IgG, IgA, IgM...) selon leur cinétique et site de production. Ils peuvent être libres dans le plasma (IgG, IgM surtout) ou dans les liquides biologiques présents au niveau des muqueuses (IgA essentiellement), ou fixés à la surface de certaines cellules (lymphocytes ou cellules phagocytaires). La quantité et la répartition des différents isotypes évoluent en fonction du délai qui suit la stimulation antigénique. Les IgM sont immédiatement présentes lors de l'infection et augmentent avant les IgG et les IgA. La production des IgG et des IgA nécessite aussi la présence de **cellules T auxiliaires**, dont la spécificité et l'affinité pour l'antigène, et donc l'efficacité protectrice, sont plus élevées. Les anticorps évoluent au cours de la vie : les nouveau-nés ont un registre d'anticorps relativement limité, qui s'accroît à l'occasion des contacts avec le milieu extérieur (y compris avec la flore microbienne résidente et les viroses de l'enfance). Les nourrissons sont relativement dépourvus en IgG2 (qui joueraient un rôle important dans les défenses contre les infections à pneumocoque, par exemple).

Les réactions cellulaires

■ **Les cellules présentatrices d'antigène** (CPA appartenant à la lignée des macrophages, cellules dendritiques) s'activent en présence de l'agent pathogène ou du vaccin, captent les bactéries à développement extracellulaire et les dégradent en peptides dans leurs phagolysosomes : certains vont se lier spécifiquement aux antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité (CMHII). Les CPA captent également les cellules infectées ou détruites par les virus ou bactéries à développement intracellulaire dont les peptides constitutifs s'associent aux antigènes de classe I du CMH (CMHI).

■ Les peptides antigéniques associés aux molécules HLA de classe II à la surface des CPA activent **les lymphocytes T auxiliaires (Ta) CD4+** : cela se produit au niveau d'un site récepteur pour l'antigène, le récepteur de la cellule T (RTC). Les Ta sont également stimulés par l'interleukine 1 (IL-1) et par une série d'autres molécules produites par les macrophages sensibilisés. Il s'ensuit une production (dite autocrine) par le lymphocyte CD4 auxiliaire de diverses interleukines ayant pour fonction d'activer tous les composants du système immunitaire : l'IL-2, facteur de croissance des lymphocytes T,

stimule la prolifération des lymphocytes T CD4 et CD8+ cytotoxiques ; l'interféron gamma contribue notamment à l'activation des fonctions bactéricides des cellules monocytaires, macrophagiques et des fonctions antivirales des lymphocytes T CD4 et CD8 effecteurs. Les Ta CD4+ favorisent la différenciation des lymphocytes B en plasmocytes et la commutation isotypique des anticorps. Certains de ces lymphocytes T vont persister et seront le support de la mémoire immunitaire T dépendante.

■ **Les lymphocytes T cytotoxiques (Tc) CD8** reconnaissent les peptides présentés par les molécules de classe I du CMH. Ces lymphocytes T sont susceptibles de détruire *in vitro* comme *in vivo* des cellules infectées par des virus ou des bactéries à développement intracellulaire. Leur réponse aux antigènes viraux et leur potentiel cytolytique sont stimulés par les Ta CD4+ (cytotoxicité T dépendante).

■ **Les lymphocytes B** comportent des immunoglobulines, ou anticorps, de surface, capables de distinguer les antigènes infectieux. Après internalisation de ces antigènes, ces lymphocytes B vont exprimer à leur surface un peptide antigénique associé CMHII. Les lymphocytes Ta CD4+ reconnaissent ces structures antigéniques présentées à la surface de ces lymphocytes B et favorisent ainsi la sélection clonale et la différenciation de ces lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des anticorps (surtout au début IgM). Une maturation d'affinité aboutit à la production d'IgG et d'IgA (éventuellement sécrétoires) ainsi que de cellules B à mémoire : celles-ci permettront, à l'occasion d'un nouveau contact (vaccinal ou avec l'agent infectieux naturel), une réponse secondaire plus rapide et plus adaptée, sous forme d'IgG ou d'IgA.

La réponse anamnesticque

La vaccination tire parti de la mémoire immunitaire.

■ Lors de la première inoculation d'un antigène, **les cellules effectrices T** apparaissent et s'amplifient très rapidement : ce sont des cellules à vie courte (quelques jours), dont la population est maximale au bout d'une semaine pour disparaître en deux à six semaines, laissant la place à des cellules T à mémoire dont le nombre est maximal deux à six semaines après l'inoculation, se réduit ensuite très lentement et reste généralement détectable pendant plusieurs années.

Au contraire, **la réponse humorale** apparaît lentement et est peu protectrice au début, principalement médiée par des IgM de faible affinité. Le nombre des cellules B à mémoire est maximal de façon tardive, au bout de dix à quinze semaines, avant de diminuer lentement : certaines sont détectées plus d'un an et demi après l'inoculation.

■ **Les cellules B à mémoire** sont le support de la réponse anamnesticque en anticorps. Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou certains de ses antigènes, les cellules B sont rapidement réactivées, ainsi que les cellules T à mémoire, qui participent également à la réactivation de la réponse immunitaire en anticorps. Lors de ce nouveau contact, le délai de la réponse anticorps se raccourcit ; le titre des anticorps augmente très rapidement, atteignant des

taux plus élevés : ce sont des IgG et des IgA de même spécificité, mais d'affinité d'emblée maximale et à haut pouvoir protecteur.

■ **La mémoire immunitaire T** intervient également en favorisant la réaction anticipée et intense (phénomène « allergique » de Koch) observée lors d'une seconde inoculation d'une mycobactérie. Les cellules T CD4 et CD8 à mémoire donnent très rapidement naissance à des taux élevés de nouvelles cellules effectrices auxiliaires ou cytotoxiques.

Ainsi, par la vaccination, on cherche à « avertir » l'individu, à lui permettre une mise en place plus rapide de moyens de défense spécifiques (anticorps spécifiques, réactions cellulaires adaptées) afin d'anticiper sur le développement de l'infection et de le protéger.

CLASSIFICATION DES VACCINS

Les vaccins atténués

Les vaccins atténués sont des agents vivants (bactéries) ou replicatifs (virus, bactéries) qui créent une infection *a minima*. Très proche de l'infection naturelle, leur administration provoque une réponse stimulant tout le registre de la réponse immunitaire spécifique.

Le mode d'introduction est important. Certains vaccins sont *injectables*, inoculés par voie intramusculaire ou sous-cutanée (rougeole) ou encore intradermique (BCG). *L'administration muqueuse* serait, par sa capacité à induire des taux élevés d'IgA muqueuses, la voie la plus appropriée pour les vaccins vivants atténués des infections des voies respiratoires ou digestives (ex : vaccin poliomyélitique). Cependant, les défenses locales ou d'origine maternelle peuvent s'opposer à la pénétration du vaccin ; des virus naturels de même famille peuvent interférer avec le virus vaccinal (ex : entérovirus/vaccin poliomyélitique oral ; anticorps maternels/vaccin rougeoleux...).

Les vaccins atténués ne sont pas dépourvus de risques infectieux (réversion du virus poliomyélitique oral, BCGites, vaccine généralisée), notamment chez les immunodéprimés, qui peuvent devenir porteurs chroniques (vaccin poliomyélitique oral) ; de ce fait, ils sont en principe contre-indiqués sur ce terrain.

Les vaccins inactivés

Les vaccins inactivés sont exempts de tout risque infectieux. Plusieurs injections, par voie intramusculaire ou sous-cutanée, sont nécessaires pour obtenir une immunisation suffisante et il faut pratiquer des rappels (ex : vaccin poliomyélitique injectable).

■ *Les vaccins à germes entiers* ont une réactogénicité élevée : leur immunogénicité est souvent bonne, mais ils peuvent parfois induire des effets indésirables (ex : vaccin coquelucheux entier).

■ La détermination de *sous-unités vaccinales* correspond à la recherche d'une capacité de stimulation plus précise par les antigènes dominants du patho-

gène, et de moins d'effets secondaires ; mais leur immunogénicité est souvent moins grande.

– *Les vaccins inactivés protéiques* mettent en jeu la réaction *thymo-dépendante* ; elle fait intervenir les cellules T à mémoire. Une nouvelle injection déclenche une ascension des IgG protectrices et une activation cellulaire durable. Les anatoxines tétaniques ou diphtériques en sont le meilleur exemple.

– *Les antigènes polysidiques* induisent une réponse *thymo-indépendante*, à cellules B et à anticorps IgM et IgG très spécifiques. Mais la réponse immune est de courte durée : l'effet de rappel est faible ou nul ; l'efficacité de ces vaccins est faible chez les enfants de moins de 2 ans.

– *Les vaccins conjugués*, obtenus en assemblant des polysides très spécifiques à une protéine porteuse, permettent de produire une réponse plus intense et plus durable, thymo-indépendante. Cela a pu être réalisé, par exemple, avec le vaccin *Haemophilus influenzae b* : le PRP de surface est conjugué à la toxine tétanique détoxifiée (« immunogène T universel ») pour obtenir une immunogénicité très grande. De même, cette approche d'antigènes conjugués a été utilisée pour les nouveaux vaccins méningococciques et pneumococciques.

L'Annexe 2 présente la liste des vaccins disponibles en France.

Adjuvants et conservateurs

Des **adjuvants** sont souvent nécessaires pour potentialiser la réaction immunitaire. De nombreux vaccins sont adsorbés sur hydroxyde ou phosphate d'aluminium. Ces adsorbants agiraient en maintenant l'antigène à proximité du site d'injection et en activant les cellules présentatrices favorisant la reconnaissance immune et la production d'interleukines. De nombreux autres adjuvants sont à l'étude.

Des **conservateurs** sont utiles pour maintenir la qualité biologique des vaccins et pour les rendre aptes à supporter des variations physiques (par exemple, thermiques).

Nouveaux modes de production des vaccins

Génie génétique

La première étape consiste à identifier le gène de l'agent pathogène codant la protéine immunogène. L'étape suivante consiste à l'insérer dans le génome d'une cellule animale, d'une levure, d'une bactérie ou d'un virus.

Il existe dès lors deux possibilités d'application :

- La synthèse *in vitro* des fractions antigéniques insérées : après purification et extraction, elles constitueront la matière première des vaccins. Ce procédé est aujourd'hui largement utilisé pour la production industrielle de nombreux produits biologiques, et notamment des vaccins contre l'hépatite B et les papillomavirus.
- L'élaboration de vaccins répliquables recombinants : le virus de la vaccine, par exemple, peut servir de « porteur » pour une séquence nucléotidique produisant l'épitope désiré. Lors de la réplication virale dans les cellules de l'hôte, on

obtient une production antigénique. Ces vaccins font l'objet d'études intensives, mais ne sont pas encore commercialisés.

Synthèse chimique

Les techniques modernes ont permis d'établir la séquence complète des acides aminés de certains peptides vaccinaux et leur reconstitution *in vitro* pour des préparations vaccinales qui ne sont pas encore validées.

Les virus réassortants

Les virus réassortants font partie de la gamme des nouveaux vaccins pour les virus à génome fragmenté (grippe, rotavirus) : on « hybride » un virus apathogène avec une souche potentiellement pathogène, dont on sélectionne les fragments du génome codant les antigènes protecteurs.

Les vaccins à ADN nu

Il s'agit de l'introduction dans les cellules (eucaryotes) de l'hôte d'un fragment d'ADN composé des gènes des protéines immunogènes et d'un promoteur viral nécessaires à l'expression de ces séquences. Cette technique pourrait permettre de réaliser plus facilement des vaccins actifs contre des agents bactériens à développement intracellulaire, des virus ou des cellules cancéreuses, mais son immunogénicité reste faible et son efficacité n'est pas démontrée.

COMMENT ENTRETENIR L'IMMUNITÉ INDUITE PAR LES VACCINS ?

- **Pour certains agents infectieux, l'immunité est entretenue de manière naturelle** : les contacts itératifs avec des sujets infectés ou porteurs sains suffisent pour les agents infectieux humains stables (ex : *Haemophilus* ou virus rougeoleux ou poliomyélitique). Mais la réduction du nombre des infections et des portages liée à l'amélioration de l'hygiène (hépatite A) ou à l'augmentation de la couverture vaccinale risque de diminuer les occasions de stimuler l'immunité (coqueluche, rougeole). Cette situation expose à d'éventuelles épidémies chez des sujets plus âgés, non ou mal vaccinés (exemple de la rougeole en 1997 en France, de la coqueluche en 2004-2005) : il faudra dès lors adapter la politique vaccinale et prévoir un nombre suffisant de rappels.
- **L'immunité vis-à-vis de certaines infections doit être entretenue** : ainsi, l'immunité antitétanique ne peut être stimulée de manière naturelle et nécessitera des *rappels* réguliers. L'immunité antidiphthérique s'estompe dans les pays où les souches toxinogènes ne circulent plus : elle doit être restaurée en cas d'exposition prévisible (voyageurs).
- **Pour acquérir une immunité protectrice de base**, deux ou plusieurs injections sont souvent nécessaires (ex : vaccins contre la diphtérie, la coqueluche...) avec un intervalle suffisamment long pour amplifier la réponse immune. Ultérieurement, le schéma vaccinal prévoit des rappels à dates régulières pour maintenir un titre protecteur. Quel que soit le retard à la pratique des rappels recommandés, il n'est, en règle, pas nécessaire de reprendre le programme vaccinal à son début.

APPLICATION DES VACCINS

Chaque vaccination a des objectifs anti-infectieux spécifiques. Ses indications prennent en compte la pathologie et la pathogénie de l'infection correspondante, son épidémiologie et les autres possibilités d'action préventive disponibles (hygiène, antibioprophylaxie...). Elles seront envisagées séparément en fonction de l'agent infectieux qui constitue la cible de la vaccination correspondante.

L'efficacité d'un vaccin est vérifiée suivant une procédure expérimentale qui se rapproche de celle des médicaments. Son efficacité sera jugée sur son impact dans la lutte contre la maladie infectieuse visée.

Un vaccin contribue à assurer la *prévention individuelle* (ex : vaccination tétanique), mais c'est la *protection de la collectivité* qui l'emporte dans l'élaboration des programmes de vaccination vis-à-vis des maladies à transmission interhumaine (ex : rougeole) : l'*immunité de groupe* permet même à des sujets non immunisés d'éviter la contamination. L'action sur le portage est diminuée avec certains vaccins bactériens (*Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* C et *Streptococcus pneumoniae*).

La vaccination permet l'*élimination* d'une maladie infectieuse d'un pays ou d'une région. Avec l'*éradication*, c'est la disparition mondiale et définitive d'une maladie infectieuse qui est obtenue (ex : variole). On peut espérer éradiquer une infection dont l'agent infectieux est unique et stable, le réservoir exclusivement humain, le portage limité, l'immunité acquise solide, avec un vaccin facile à administrer. Les vaccins disponibles permettent une réduction spectaculaire de la morbidité et de la mortalité de maladies à diffusion planétaire, autorisant à envisager leur contrôle, voire leur éradication (poliomyélite, rougeole...) [tableau II].

La combinaison de valences vaccinales dans une même suspension injectable permet de réduire le nombre des piqûres et donne la possibilité d'immuniser rapidement vis-à-vis de nombreux risques infectieux. L'utilisation de ces vaccins combinés, dont l'efficacité dans l'immunisation vis-à-vis de chaque

TABLEAU II

Morbidité et mortalité annuelles aux États-Unis avant l'introduction d'une vaccination spécifique

Maladie	Cas cliniques	Séquelles	Décès
Rougeole	900 000	300	200-400
Coqueluche	600 000	40	200-300
Rubéole	300 000	750	10-15
Oreillons	75 000	5	3-5
Hépatite B	25 000	7 000	1 000-1 500
Poliomyélite	14 000	4 500	100-400
<i>Haemophilus</i> b	5 000	1 500	300-600

Source : Centers for Disease Control, États-Unis.

risque infectieux doit être contrôlée, contribue au succès d'une politique de vaccination telle qu'elle est proposée à chacun par le calendrier des vaccinations.

CONCLUSION

L'objectif de la vaccination est de provoquer chez la personne inoculée une protection spécifique contre un agent infectieux déterminé. Le vaccin stimule la capacité du système immunitaire à mémoriser le premier contact avec un antigène donné. Au contact ultérieur avec l'agent infectieux, la rapidité de la reconnaissance, l'intensité de la réponse immune spécifique permettront d'éviter l'infection. Certains vaccins sont des virus atténués, d'autres des bactéries ou des virus inactivés ou encore des sous-unités antigéniques. Les progrès dans la connaissance de l'immunogénicité des agents infectieux ont permis le développement de vaccins performants. L'indication de chaque vaccination repose sur l'évaluation de la gravité, de l'épidémiologie de la maladie infectieuse correspondante et des moyens de lutte dont on dispose. Certaines infections peuvent être éliminées ou réduites par la vaccination : c'est l'objectif des vaccinations généralisées recommandées par le calendrier des vaccinations ou le programme élargi. Les vaccins modernes font l'objet d'études expérimentales et cliniques pour vérifier leur efficacité. L'application d'une vaccination est associée à la surveillance épidémiologique de la maladie correspondante : elle permet d'évaluer l'efficacité de la vaccination. L'évolution des recommandations vaccinales est la conséquence des enseignements acquis par la pratique et l'évaluation de l'efficacité de chaque vaccination et de l'évolution des connaissances sur l'immunité anti-infectieuse spécifique.

Bibliographie

- **Calendrier vaccinal 2005 : avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles), 27 mai 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 142-7.
- Ada G.
Advances in immunology. Vaccine and vaccination.
N Eng J Med 2001 ; 345 : 1042-53.
- Association des professeurs de pathologie infectieuse et tropicale (APPIIT).
Vaccinations.
In : E. Pilly, *Maladies infectieuses*. Montmorency : 2M2, éd. 2002 : 592-9.
- Beytout J, Laurichesse H, Rey M.
Vaccinations.
Encycl. Med. Chir. Maladies infectieuses. 8-002-0-10, 2001 : 14 p.
- Clot J.
Immunité anti-infectieuse : mécanismes, facteurs spécifiques et non spécifiques.
Rev Prat 1994 ; 44 : 2505-12.
- Lambert PH, Liu M, Siegrist CA.
Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses ?
Nat Med 2005 ; 4 suppl : S54-62.

Aspects pratiques des vaccinations

PRÉCAUTIONS GÉNÉRALES AVANT TOUTE VACCINATION

Préalablement à chaque administration vaccinale, les personnes à vacciner doivent être interrogées : on recherchera notamment des antécédents médicaux pouvant contre-indiquer de façon temporaire ou définitive la vaccination, en faisant préciser les réactions à des injections antérieures du vaccin que l'on s'apprête à inoculer ou de vaccins apparentés. Les contre-indications temporaires font différer la vaccination, mais le patient ou sa famille doit être informé de la date ou des conditions à partir desquelles la vaccination pourra être pratiquée. Les rares contre-indications définitives éliminent la vaccination : la contre-indication à la vaccination requise doit être mentionnée sur le carnet de santé. Contrairement à l'opinion courante, les épisodes infectieux mineurs, l'asthme, l'eczéma, les dermatoses chroniques, les affections chroniques cardiaques, respiratoires, rénales, hépatiques, les séquelles neurologiques, le diabète, la malnutrition, la prématurité ne constituent pas des contre-indications aux vaccinations. Les contre-indications seront discutées en fonction de chaque vaccin et de la situation clinique rencontrée.

La vaccination est un acte médical à part entière qui engage la responsabilité du médecin. Comme tout geste médical, la pratique de la vaccination doit être expliquée et consentie. Les explications données devraient éclairer la personne et lui faire comprendre où se trouve son intérêt; la possibilité d'éventuels effets indésirables sera envisagée.

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé recommande que l'information soit délivrée au

cours d'un entretien individuel. Les droits des mineurs ou des majeurs sous tutelle sont exercés par les titulaires de l'autorité parentale ou par le tuteur. Les intéressés ont le droit de recevoir eux-mêmes une information et de participer à la prise de décision les concernant, d'une manière adaptée à leur degré de maturité ou à leurs facultés de discernement. La loi précise qu'en cas de litige, il appartient au professionnel ou à l'établissement de santé d'apporter la preuve que l'information a été délivrée à l'intéressé dans les conditions prévues.

L'ANAPHYLAXIE ET SA PRISE EN CHARGE INITIALE

L'anaphylaxie est une complication allergique exceptionnelle de la vaccination. Cependant, elle est grave et potentiellement mortelle. Aussi, à l'interrogatoire, on doit rechercher des antécédents éventuels d'allergie à l'un quelconque des composants du vaccin (*voir « Vaccination des allergiques », p. 39*).

Le vaccinateur doit reconnaître les signes d'anaphylaxie et être prêt à mettre en route le traitement.

RÉACTION ANAPHYLACTIQUE

- Dans la plupart des cas, la réaction se manifeste dans les trente minutes qui suivent l'injection.
- L'anaphylaxie associe de manière rapidement progressive :
 - une éruption urticarienne prurigineuse (dans plus de 90 % des cas) ;
 - un œdème indolore et progressif au niveau du visage et de la bouche ;
 - des signes respiratoires : étouffements, toux, respiration sifflante et laborieuse ;
 - une hypotension évoluant parfois vers l'état de choc et le collapsus cardiovasculaire.
- Plusieurs gestes sont à faire rapidement ou simultanément :
 1. Étendre le patient sur le côté gauche.
 2. Rétablir la perméabilité des voies respiratoires si nécessaire.
 3. Appeler une ambulance.
 4. Si le site de l'injection le permet, placer un garrot en amont qui ralentira la diffusion du vaccin. Lever le garrot une minute toutes les trois minutes.
 5. Pratiquer une injection d'adrénaline en urgence en cas de :
 - gêne respiratoire,
 - hypotension,
 - urticaire généralisé,
 - notion d'antécédent anaphylactique grave...

de préférence en utilisant des dispositifs prêts à l'emploi — Anapen®, Anahelp® ou Anakit® — ou injecter 0,01 ml/kg d'une solution aqueuse d'adrénaline¹ au 1/1 000^e (dénomination commerciale Adrénaline Aguetant® ou Adrénaline Cooper®) par voie sous-cutanée ou intramusculaire, dans le membre opposé à celui où a été injecté le vaccin. Ne pas dépasser 0,5 ml.

Au besoin, on peut répéter l'injection deux fois avec un intervalle de vingt minutes entre chaque injection.

6. Réévaluer l'état du patient pour déterminer si d'autres médicaments sont nécessaires.

7. Faire transporter dans un service d'urgence. Sauf dans les cas où l'anaphylaxie est légère, il est recommandé d'hospitaliser le patient au moins douze heures.

Tous les vaccins injectables sont susceptibles d'induire une éventuelle réaction anaphylactique immédiate ; il est donc recommandé de disposer d'un traitement médical approprié à proximité.

LES SITES DE VACCINATION ET VOIES D'ADMINISTRATION

VOIES SOUS-CUTANÉE ET INTRAMUSCULAIRE

La presque totalité des vaccins sont injectés par voie sous-cutanée ou intramusculaire. On désinfectera rigoureusement la peau avec de l'alcool ou un désinfectant, en vérifiant qu'il ne persiste aucun excédent (risque d'inactivation de certains vaccins vivants lors de l'injection). L'injection n'est pratiquée qu'après élimination soigneuse de l'air de la seringue.

L'injection sous-cutanée se fait dans la région du deltoïde en pinçant la peau entre le pouce et l'index et en piquant avec l'aiguille inclinée à 45 degrés la base du pli cutané ainsi formé. La voie sous-cutanée est recommandée pour les vaccins viraux (rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune...) et optionnelle pour certains vaccins polysidiques non conjugués, méningococciques et pneumococciques.

L'injection intramusculaire se fait au niveau du deltoïde ou de la face antéro-latérale de la cuisse, l'aiguille étant introduite perpendiculairement au plan cutané. L'injection dans la fesse n'est pas recommandée, même chez le nourrisson, car le tissu graisseux y est épais et l'aiguille est courte : l'injection est très souvent intragraisseuse et non intramusculaire, ce qui peut réduire l'efficacité de certains vaccins (par exemple, le vaccin hépatite B). La préférence pour la voie intramusculaire s'appuie sur des critères d'immunogénicité (hépatite B, grippe et rage) ou de tolérance (vaccins adsorbés).

De nombreux vaccins contiennent des adjuvants à base de sels d'aluminium, qui peuvent persister longtemps dans les macrophages rassemblés autour des fibres musculaires : ils peuvent donner lieu à une lésion microscopique nommée « myofasciite à macrophages ». À ce jour, les éléments disponibles indiquent que, bien que l'aluminium vaccinal puisse persister au site d'injection pendant des années (« tatouage vaccinal »), cela ne reflète pas l'exis-

1. Conditions particulières de conservation : conserver au réfrigérateur (de + 2 °C à + 8 °C) et à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après l'expiration de la date limite d'utilisation. Contrôler régulièrement le stock et le remplacer quand il est périmé.

tence d'une atteinte inflammatoire diffuse et n'est pas associé à une maladie systémique diffuse.

Mise en garde : ne pas injecter de vaccin par voie intravasculaire !

Précautions particulières : chez les sujets thrombocytopéniques ou hémophiles ou sous anticoagulants, il est recommandé d'administrer le vaccin par voie sous-cutanée dans la mesure où l'injection intramusculaire peut provoquer des saignements. Une pression locale directe doit être exercée pendant au moins deux minutes.

VOIE INTRADERMIQUE

Cette voie est pratiquement réservée au BCG. Ce geste est délicat, surtout chez le nourrisson ; il doit être correctement exécuté et requiert une bonne contention. Le lieu recommandé est la face externe du bras, à l'union tiers moyens-supérieur. La peau doit être bien tendue et l'aiguille doit être enfoncée tangentiellement à la peau, le biseau tourné vers le haut. Dès pénétration dans le derme (2 mm), on exerce une pression ferme sur le piston de la seringue pour faire pénétrer le vaccin : cette résistance est un signe de réussite. Il se crée une petite zone d'œdème et la peau prend une allure gaufrée, dite « en peau d'orange », de 5 à 6 mm de diamètre (pour une injection de 0,1 ml). En cas d'injection trop profonde (pas de résistance du piston), il faut arrêter l'injection et tenter un autre essai au bras controlatéral.

LES INTERVALLES ENTRE LES DOSES SUCCESSIVES, RATTRAPAGE

Les intervalles à respecter entre les différentes doses d'une vaccination à doses multiples, ou entre primovaccination et rappels, sont des recommandations fondées sur les données expérimentales sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin présentées dans le dossier d'AMM.

■ **Peut-on raccourcir ces intervalles ?** Il n'y a jamais intérêt à les raccourcir, car la réponse immunitaire serait diminuée.

■ **Peut-on pratiquer une injection avec retard ?** On peut compléter un schéma de vaccination retardé en donnant les doses vaccinales manquantes. Cette notion s'appuie sur l'existence d'une mémoire immunitaire qui permet à l'organisme, dans la plupart des cas, de répondre rapidement à une dose de rappel, même si la dose précédente est très éloignée dans le temps.

■ **Rattrapage :**

– Pour le rattrapage des vaccinations en retard chez l'enfant dont la vaccination avait été commencée, la règle est de compléter la vaccination et de lui administrer le nombre de doses qu'il devrait avoir reçues en fonction de son âge. Cependant, il ne faut pas administrer en rattrapage plus de doses que n'en recevrait un enfant jamais vacciné et il faut respecter les intervalles.

– Pour le rattrapage des vaccinations chez les enfants non encore vaccinés, le **tableau I** présente le schéma de rattrapage à proposer pour les aligner sur le

TABLEAU I

Rattrapage des vaccinations en fonction de l'âge (jusqu'à 18 ans)

Antigènes	Nombre de doses	Primovaccination	Premier rappel	Deuxième rappel
1-5 ans				
DTCaPolio	4	Mois 0 : DTCaPolio, Hib, HB	Mois 8 à 12 : DTCaPolio, HB	À 6 ans ou plus de 2 ans après 1 ^{er} rappel : DTCaPolio
Hib	1	Mois 2 : DTCaPolio, HB		
HB	3			
6-10 ans				
DTPolio	4	Mois 0 : DTPolio, HB	Mois 8 à 12 : DTPolio, HB	À 11-13 ans ou plus de 2 ans après 1 ^{er} rappel : DTPolio
HB	3	Mois 2 : DTPolio, HB		
11-18 ans				
DTCaPolio	3	Mois 0 : DTCaPolio, HB	Mois 8 à 12 : DTPolio, HB	Tous les 10 ans : dTPolio
HB		Mois 2 : DTPolio, HB		

calendrier vaccinal français (adapté des recommandations de l'Office fédéral de la santé publique, Suisse).

Tous les enfants non vaccinés jusqu'à 13 ans doivent également recevoir deux doses de vaccin rougeole-oreillons-rubéole à au moins un mois d'intervalle, et ceux de plus de 13 ans recevoir une dose jusqu'à 25 ans.

– Un problème fréquemment rencontré est celui des enfants dont le statut vaccinal est incertain ou inconnu (immigration, adoption internationale, etc.). Il n'y a pas d'inconvénient à administrer un vaccin rougeole-oreillons-rubéole, Hib, hépatite B ou polio à une personne éventuellement déjà immune. Pour la vaccination DTC, il peut être intéressant, en cas de doute sur la réalité d'une série vaccinale antérieure, d'administrer une première dose de vaccin et de titrer ensuite, un mois plus tard, les anticorps tétaniques. Si la réponse après cette dose unique est faible, inférieure à 1 UI/ml, l'enfant n'a probablement jamais été vacciné et il faut compléter le schéma vaccinal. Si la réponse en antitoxine tétanique est élevée, supérieure à 1 UI/ml, de type anamnestic, l'enfant a sûrement été vacciné auparavant, et son schéma vaccinal peut être considéré comme complet.

– Pour les adolescents, utiliser de préférence, en cas de doute sur une vaccination antérieure, un vaccin combiné diphtérie-tétanos-polio sous-dosé en anatoxine diphtérique.

– Pour l'adulte jamais vacciné, le **tableau II** de rattrapage s'applique. Pour l'adulte vacciné dans l'enfance, la règle est de se contenter d'un rappel.

TABLEAU II

Rattrapage des vaccinations à partir de 18 ans

Vaccin	Nombre de doses	Primovaccination	Premier rappel	Rappels suivants
dTPolio	3	Mois 0 et 2	Mois 8-12	Tous les 10 ans

En cas de risque particulier (plaie tétanigène), se référer aux recommandations du chapitre « La vaccination contre le tétanos » (p. 267). Pour la vaccination diphtérique, il faut utiliser la concentration en vaccin spéciale pour adulte dite « d », sous-dosée par rapport à celle de l'enfant.

LES ASSOCIATIONS VACCINALES

Les progrès dans l'élaboration de nouveaux vaccins et la nécessité de simplifier les programmes de vaccination ont conduit depuis longtemps à associer entre eux les vaccins usuels. Dès 1959, en France, le vaccin DTCoq a permis d'étendre plus rapidement la protection contre la coqueluche, en raison du caractère obligatoire des valences D et T. Les vaccins associés améliorent l'acceptabilité, allègent les calendriers et permettent d'augmenter la couverture vaccinale.

On distingue :

- *les associations vaccinales combinées*, où les différents vaccins sont mélangés dans une même seringue, parfois extemporanément ;
- *les associations vaccinales simultanées*, où les différents vaccins sont administrés au même moment et à la même personne, mais en des sites séparés.

LES ASSOCIATIONS OCCASIONNELLES

Elles sont utilisées en cas de retard dans l'exécution du calendrier ou de risque particulier, et les vaccins sont injectés le même jour dans des sites séparés :

- le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, d'une part, et le vaccin quintuple D, T, coqueluche, poliomyélite inactivé et Hib, d'autre part ;
- le vaccin quintuple D, T, coqueluche, poliomyélite inactivé et Hib, d'une part, et le vaccin heptavalent pneumococcique conjugué, d'autre part ;
- le vaccin BCG peut être administré le même jour que n'importe quel autre vaccin.

Chez les voyageurs, certaines contraintes de temps peuvent amener à des associations vaccinales d'opportunité : le vaccin contre la fièvre jaune peut être associé en des sites séparés avec le vaccin BCG, le DTC, le vaccin contre les méningocoques A + C, le vaccin contre la poliomyélite, le vaccin contre le tétanos.

Le vaccin contre la typhoïde peut être associé aux vaccins tétanos-poliomyélite, méningocoques A + C, rougeole, DTC.

La réponse immune des vaccins inactivés n'interfère pas avec celle d'autres vaccins inactivés ou celle de vaccins vivants. L'intervalle importe peu. Mais des données limitées font craindre que l'administration de deux vaccins vivants non pas simultanément, mais dans un intervalle de temps inférieur à quatre semaines, puisse compromettre leurs réponses immunes.

LE STOCKAGE, LA CONSERVATION, LA DISTRIBUTION ET L'ÉLIMINATION DES VACCINS PÉRIMÉS ET SERINGUES USAGÉES

À la réception des produits livrés dans des boîtes isothermes, parfois réfrigérées, les vaccins, ainsi que le respect de la chaîne du froid, doivent être contrôlés. Il faut vérifier la correspondance entre la commande et la livraison, la validité, le bon état des ampoules et seringues préremplies, et les placer immédiatement au réfrigérateur.

Pour les commandes, les problèmes de gestion des stocks sont identiques à ceux des médicaments, mais des vérifications complémentaires de la date d'expiration doivent être régulièrement effectuées pour éliminer les vaccins périmés.

La température de stockage doit être comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Ne pas congeler et conserver à l'abri de la lumière.

Les vaccins et les solvants doivent être placés dans le réfrigérateur et non dans la porte, et les temps d'ouverture de celle-ci doivent être réduits au minimum. Afin d'éviter les interruptions de courant accidentelles, il est recommandé de fixer les prises d'alimentation électrique.

Un thermomètre, si possible avec enregistrement des températures maximales et minimales, doit permettre de vérifier la température intérieure du réfrigérateur. Cette vérification doit être faite si possible tous les jours ouvrables, et au moins avant chaque vaccination ou séance de vaccination. Il est recommandé de noter ces températures.

L'entretien du réfrigérateur comporte son dégivrage régulier ; pendant cette opération, les vaccins doivent être conservés dans un autre réfrigérateur ou dans des glacières convenablement garnies d'accumulateurs de froid.

La disposition du stock des vaccins doit se faire de façon à permettre l'utilisation prioritaire des vaccins à date de péremption proche.

Les vaccins vivants multidoses reconstitués dans leur solvant, qui peuvent être utilisés pour la vaccination successive de plusieurs enfants (seul le BCG se présente dans ces conditions en France), doivent être conservés au froid entre chaque utilisation et éliminés à la fin de la séance de vaccination, au plus tard quatre heures après la remise en suspension. Pour le BCG, le produit doit être utilisé immédiatement après reconstitution. La stabilité en termes de viabilité a été démontrée pendant quatre heures après reconstitution.

Dans tous les cas, il faut utiliser une seringue et une aiguille stériles, à usage unique, par injection.

Les vaccins lyophilisés monodoses doivent être utilisés immédiatement après leur reconstitution. Il faut s'assurer que la dissolution est complète avant l'injection.

Les vaccins périmés ou entamés doivent être éliminés dans de bonnes conditions de sécurité, dans les boîtes à déchets.

En aucun cas il ne faut recapuchonner les aiguilles après usage. Les déchets générés doivent être éliminés conformément aux dispositions des articles R. 1335-1 à R. 1335-14 du code de la santé publique (voir *Annexe 3*).

CERTIFICATION INDIVIDUELLE DE LA VACCINATION

Toute vaccination doit être consignée sur le carnet de santé de l'enfant ou de l'adulte. À défaut, un certificat sera délivré. On doit faire figurer sur ces documents la date, la marque du vaccin et son lot de fabrication, ainsi que le nom du vaccinateur. Les mêmes renseignements doivent rester en possession du médecin (fichier) ou du centre de vaccination (registre). La vaccination contre la fièvre jaune doit figurer sur un carnet de vaccination international.

QUI VACCINE ?

La vaccination doit être effectuée par un médecin ou un(e) infirmier(e) diplômé(e) d'État sur prescription médicale, qui, sauf urgence, doit être écrite, qualitative et quantitative, datée et signée (article 6 du décret n° 2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier).

Dans le cadre de l'exercice de leurs compétences, les sages-femmes sont autorisées à pratiquer :

- chez les femmes, les vaccinations suivantes : contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche par le vaccin acellulaire, l'hépatite B, la grippe, la rubéole ;
- chez les nouveau-nés, la vaccination par le BCG et, chez ceux nés de mère porteuse de l'antigène anti-HBs, la vaccination contre l'hépatite B en association avec des immunoglobulines spécifiques anti-HBs (arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer, paru au *Journal officiel* n° 78 du 3 avril 2005).

LES CONTRE-INDICATIONS DES VACCINATIONS

La circulaire n° 97-267 du 8 avril 1997 a annulé la circulaire n° 706 du 27 décembre 1985 relative aux contre-indications aux vaccinations. En raison de la mise sur le marché de nouveaux vaccins depuis 1985, et des modifications introduites dans les textes d'autorisation de mise sur le marché, cette circulaire 706 est en effet obsolète.

Les textes d'autorisation de mise sur le marché des vaccins comportent les contre-indications et sont régulièrement mis à jour (par exemple, dans le *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*). Par ailleurs, les recommandations vaccinales sont régulièrement réévaluées et publiées dans le calendrier vaccinal élaboré par le Comité technique des vaccinations. Ces documents constituent donc la référence actualisée à laquelle les médecins doivent se rapporter avant de procéder à toute vaccination.

Bibliographie

- **Arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer.**
Journal officiel n° 78 du 3 avril 2005.
<http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SANP0521016A>
- **Calendrier vaccinal 2005 : avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section des maladies transmissibles), 27 mai 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 142-7.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- **Extrait de la circulaire DH/SI2/DGS/VS3 n° 554 du 1^{er} septembre 1998 relative à la collecte des objets piquants et tranchants souillés.**
Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 45 : 196-7.
- American Academy of Pediatrics.
[Active and Passive Immunization] Active Immunization.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.*
26th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2003 : 7-53.
- American Academy of Pediatrics.
[Active and Passive Immunization] Passive Immunization.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2003 Report of the Committee on Infectious Diseases.*
26th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2003 : 53-66.
- Siegrist CA.
Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages.
Arch Pediatr 2005 ; 12 : 96-101.

Mise au point des vaccins, mise sur le marché et prise en charge par l'assurance maladie

LE DÉVELOPPEMENT DES VACCINS

La réglementation européenne relative à l'autorisation de mise sur le marché (AMM) pour les médicaments à usage humain classe les vaccins dans les médicaments immunologiques selon la directive du Conseil 89/342/CEE du 3 mai 1989 élargissant le champ d'application des directives 65/65/CEE et 75/319/CEE (*Journal officiel* n° L. 142 du 25 mai 1989). L'évaluation d'un vaccin est donc identique à celle d'un médicament. Le dossier comprend une documentation chimique, pharmaceutique et biologique avec, si nécessaire, une étude de sécurité virale, une documentation toxicologique et pharmacologique, une documentation clinique.

Des recommandations européennes sont élaborées, précisant les études à réaliser au cours du développement d'un vaccin.

Les études chez l'homme sont précédées d'une phase de développement préclinique comprenant des études pharmacologiques et toxicologiques. Ces études permettent de vérifier l'innocuité, le pouvoir immunogène et la tolérance du vaccin sur différentes espèces animales en utilisant la même voie d'administration que celle recommandée chez l'homme.

Comme pour toute spécialité pharmaceutique, le développement d'un vaccin s'appuie sur des études cliniques qui se déroulent en trois phases (phases I à III). Cependant, il n'existe pas toujours de différences nettes entre ces phases, notamment pour les phases II et III. Les études pharmacologiques (phases I et II) évaluent notamment les caractéristiques de la réponse immune, l'interaction avec d'autres vaccins, la relation dose/réponse, le schéma de vaccination.

L'immunogénicité et la tolérance sont évaluées au cours des phases I à III, et l'efficacité protectrice essentiellement au cours de la phase III. Les études de phase IV sont des études réalisées après la mise sur le marché du vaccin.

L'autorisation de mise sur le marché n'est délivrée qu'après une évaluation de la qualité, de l'efficacité et de l'innocuité du vaccin, c'est-à-dire une appréciation du rapport bénéfice/risque.

L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

La procédure d'enregistrement du médicament peut être de trois types : centralisée, de reconnaissance mutuelle et décentralisée.

LA PROCÉDURE CENTRALISÉE

Coordonnée par l'Agence européenne pour l'évaluation des médicaments (EMA), cette procédure est obligatoire pour les médicaments issus de procédés biotechnologiques, les médicaments à usage humain contenant une nouvelle substance active dont l'indication thérapeutique est le traitement d'une des affections suivantes : sida, cancer, maladies neurodégénératives, diabète et, à compter du 20 mai 2008, pour les maladies auto-immunes, les maladies virales, les médicaments désignés comme des médicaments orphelins... Le demandeur soumet un dossier à l'EMA, l'avis scientifique (opinion) est rendu par le Comité des médicaments à usage humain (CHMP). La décision administrative revient à la Commission européenne de Bruxelles après consultation officielle des États (Comité permanent). L'AMM octroyée de façon centralisée est contraignante pour l'ensemble des vingt-cinq États membres de l'Union européenne (plus la Norvège et l'Islande).

L'évaluation en procédure centralisée fait l'objet d'un rapport public, l'*European Public Assessment Report (EPAR)*.

LA PROCÉDURE DE RECONNAISSANCE MUTUELLE

Cette procédure permet la reconnaissance, par un ou plusieurs États membres, de l'autorisation de mise sur le marché octroyée par un État membre.

L'enregistrement se fait d'abord dans un seul État membre (État membre de référence) ; l'AMM est ensuite reconnue par un ou plusieurs autres États membres concernés. Comme pour une procédure nationale, le dépôt du dossier est effectué dans chaque État membre concerné, l'avis scientifique est rendu par la Commission d'AMM et la décision administrative est sous la responsabilité de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps). L'AMM est octroyée de façon nationale. Elle comprend la décision nationale, le résumé des caractéristiques du produit (RCP), la notice et l'étiquetage harmonisés entre les États concernés à la fin de la procédure de reconnaissance mutuelle. Si les positions entre l'État membre de référence qui a octroyé l'AMM et les États membres concernés divergent et mettent en cause la

santé publique, un arbitrage peut être demandé par un État membre concerné. Une discussion par l'ensemble des membres du CHMP est menée à l'EMA, qui émet un avis pour la Commission européenne. Seule la Commission européenne prendra la décision finale.

LA PROCÉDURE DÉCENTRALISÉE

Un dossier de demande d'AMM est soumis à un laboratoire pharmaceutique pour un médicament dont il n'existe pas d'AMM dans l'Union européenne. Un État membre (État membre de référence) émet un rapport avec proposition de RCP, notice et étiquetage. Ce rapport est commenté par les États membres dans lesquels le laboratoire pharmaceutique souhaite avoir une AMM. À l'issue de la procédure, les États membres octroient nationalement l'AMM. La notification comporte la décision, le RCP, la notice et l'étiquetage harmonisé par les États à la fin de la procédure.

Les agences sont tenues d'émettre un rapport public d'évaluation. En cas de divergence de position entre les États membres, les mêmes prérogatives que la procédure de reconnaissance mutuelle en matière d'arbitrage s'appliquent.

LA PUBLICITÉ POUR LES VACCINS

La publicité pour les vaccins est possible (article L. 5122-6 du code de la santé publique). La publicité auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'il ne soit pas remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas de restrictions en matière de publicité auprès du public en raison d'un risque possible pour la santé publique.

Toutefois, les campagnes publicitaires pour des vaccins ou les médicaments mentionnés à l'article L. 5121-2 peuvent s'adresser au public.

La publicité est soumise à la Commission du contrôle de la publicité et de la diffusion des recommandations sur le bon usage du médicament, placée auprès du directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps).

LA PRISE EN CHARGE PAR L'ASSURANCE MALADIE

Deux procédures conjointes et complémentaires conduisent au remboursement des vaccins par l'assurance maladie :

■ **Un arrêté détermine les vaccinations prises en charge par l'assurance maladie** en vertu de l'article L. 321-1 6° du code de la sécurité sociale. Il précise que « l'assurance maladie comporte la couverture des frais relatifs aux actes et traitements à visée préventive réalisés dans le cadre des programmes

mentionnés à l'article L. 1411-6 du code de la santé publique, et notamment des frais relatifs aux examens de dépistage et aux consultations de prévention effectués au titre des programmes prévus par l'article L. 1411-2 du même code, ainsi que des frais afférents aux examens prescrits en application de l'article L. 2121-1 du même code et aux vaccinations dont la liste est fixée par arrêté des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale ».

Cette liste, antérieurement fixée par l'arrêté du 10 avril 1995 qui a été abrogé et remplacé par l'arrêté du 16 septembre 2004, détermine la liste des vaccinations prises en charge par l'assurance maladie (par vaccins monovalents ou par vaccins associés) contre certaines affections limitativement énumérées. Cette prise en charge se fait dans le cadre des recommandations formulées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France sur la base de l'avis du Comité technique des vaccinations, inscrites dans le calendrier vaccinal. Cet arrêté doit être soumis pour avis à la Cnamts.

Tout vaccin concourant à protéger de ces affections a donc vocation à être remboursé, dans le cadre des recommandations du Comité technique des vaccinations.

■ **Le vaccin est inscrit sur la liste des spécialités remboursables** aux assurés sociaux (ville) en vertu du premier alinéa de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale et/ou sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics (hôpitaux) en vertu de l'article L. 5123-2 du code de la santé publique.

Après avis de la **Commission de la transparence**, cette inscription se fait par arrêté conjoint des ministres chargés de la santé et de la sécurité sociale. Pour l'inscription en ville, le prix de vente au public est fixé par convention entre le Comité économique des produits de santé et l'entreprise qui exploite le médicament ou, à défaut, par décision du comité.

La Commission de la transparence est une commission spécialisée de la Haute Autorité de santé, composée d'experts médicaux et scientifiques, dont la mission est d'évaluer les médicaments pour lesquels les laboratoires sollicitent l'inscription sur la liste des médicaments remboursables.

Cette commission donne un avis sur :

1. la prise en charge des médicaments par la sécurité sociale et/ou leur utilisation à l'hôpital en appréciant :

- le Service médical rendu (SMR), qui prend en compte l'efficacité et les effets indésirables du médicament, sa place dans la stratégie thérapeutique, notamment au regard des autres thérapies disponibles, la gravité de l'affection à laquelle il est destiné, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux, l'intérêt de santé publique. Le taux de prise en charge du médicament par l'assurance maladie est fixé par l'Uncam en fonction du SMR;

- l'Amélioration du SMR (ASMR) du médicament, par comparaison avec les médicaments de la classe pharmaco-thérapeutique de référence. Le niveau de l'ASMR est attribué selon une échelle qui va de l'absence d'amélioration (niveau V) à progrès thérapeutique majeur (niveau I). L'ASMR est un des

éléments pris en compte par le Comité économique des produits de santé pour la fixation du prix du médicament ;

2. le conditionnement du médicament ;
3. le nombre de patients relevant des indications thérapeutiques retenues.

Le **Comité économique des produits de santé** est une instance interministérielle qui comprend, outre son président et deux vice-présidents choisis par l'autorité compétente de l'État en raison de leur compétence dans le domaine de l'économie de la santé, quatre représentants de l'État (Direction générale de la santé, Direction de la sécurité sociale, Direction générale des entreprises et Direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes), trois représentants des caisses nationales d'assurance maladie (deux représentants de la Cnamts, un représentant de la Canam-MSA) et un représentant de l'Union nationale des organismes d'assurance maladie complémentaire.

La fixation du prix tient compte principalement de l'amélioration du service médical rendu apportée par le médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes de vente prévus ou constatés, ainsi que des conditions prévisibles et réelles d'utilisation du médicament.

L'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux est assortie du prix, du taux de remboursement (fixé désormais par décision de l'Uncam) et des indications thérapeutiques ouvrant droit au remboursement du vaccin qui peuvent être, le cas échéant, plus restrictives que celles de l'AMM.

Par ailleurs, le risque professionnel relève de l'employeur, et non pas de l'assurance maladie. En effet, l'obligation faite à l'employeur de vacciner son personnel en cas de risque pour sa santé est prévue par le code du travail :

■ le code du travail précise que « le chef d'établissement prend les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé des travailleurs de l'établissement... il planifie la prévention... » (article L. 230-2 du code du travail). Les établissements hospitaliers publics et privés sont visés par cet article (L. 231-1) ;

■ l'article R. 231-62 oblige l'employeur à évaluer les risques notamment biologiques ;

■ l'article R. 231-65-1 du code du travail encadre la prise en charge des vaccins : « le chef d'établissement recommande, s'il y a lieu et sur proposition du médecin du travail, aux travailleurs non immunisés contre le ou les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés, d'effectuer, à sa charge, les vaccinations appropriées ».

Lorsqu'une vaccination est recommandée par le CSHPF pour les professionnels, les médecins du travail et les employeurs ont le devoir de vacciner leurs personnels. Il n'y a donc pas de risque que ces professionnels échappent à la vaccination.

LE CONTRÔLE DES VACCINS

L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé dispose de laboratoires de contrôle qui évaluent l'activité biologique, la qualité, l'innocuité des lots de vaccins en comparaison avec les données fournies par le dossier d'AMM. Pour la plupart des vaccins, les normes de contrôle et de fabrication sont celles de la pharmacopée européenne, qui permettent d'avoir des critères de qualité communs dans l'Union européenne, facilitant ainsi la libre circulation des vaccins en application des directives européennes.

Les contrôles spécifiques pratiqués pour les vaccins concernent l'identité, l'activité, la sécurité microbiologique et virale, la stabilité. Les contrôles d'activité, en fonction du type de vaccin, peuvent être réalisés soit par des dosages *in vitro* (teneur en antigène), soit par des essais *in vivo* chez l'animal (tests de challenge ou essais d'immunogénicité).

Récemment, des méthodes de biologie moléculaire appliquées aux contrôles de qualité et de sécurité virale des vaccins ont été introduites en supplément des contrôles de routine.

Les lots de vaccins font l'objet, avant leur commercialisation dans l'Union européenne, d'un contrôle par l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou par une autre autorité de santé européenne, selon le principe de reconnaissance mutuelle des contrôles. Ces contrôles aboutissent à la délivrance, par l'autorité de santé retenue, d'un certificat de libération permettant la circulation du lot en Europe. L'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé peut aussi procéder au contrôle de vaccins destinés à d'autres pays ou dans le cadre des programmes des agences des Nations unies.

Bibliographie

- Cadoz M.
Objectifs et finalité des essais cliniques.
In : *Les essais vaccinaux chez l'enfant sain : de l'éthique à la pratique*. Colloque Pasteur-Mérieux du 5 novembre 1992, Marnes-la-Coquette.
- Fuchs F, Janot C.
Certification des vaccins en France : de l'évaluation au contrôle.
Virologie 1998 ; 2 (n° spécial) : 121-9.
- Grassulo V.
Cheminement du vaccin : du laboratoire à la prescription.
Concours Med 1998 ; Suppl. n° 38 : 6.

Élaboration de la politique vaccinale

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique fusionne le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) et le Haut Comité de la santé publique (HCSP) pour former le Haut Conseil de la santé publique. Cette même loi¹ précise par ailleurs que « la politique de vaccination est élaborée par le ministre chargé de la santé qui fixe les conditions d'immunisation, énonce les recommandations nécessaires et rend public le calendrier des vaccinations après avis du Haut Conseil de la santé publique ».

En France, la politique vaccinale s'appuie principalement sur les avis et propositions du **Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), section des maladies transmissibles²**, et du **Comité technique des vaccinations³ (CTV)**, qui est un groupe de travail permanent du CSHPF et a pour mission de :

- suivre les évolutions et les perspectives nouvelles en matière de vaccins ;
- élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, d'études sur le rapport bénéfices/risques et le rapport coût/efficacité des mesures envisagées ;

1. Pour 2004-2008, des objectifs quantifiés relatifs aux vaccinations sont annexés à la loi :

– Grippe : atteindre un taux de couverture vaccinale d'au moins 75 % dans tous les groupes à risque : personnes souffrant d'une ALD (actuellement 50 %), professionnels de santé (actuellement 21 %), personnes âgées de 65 ans et plus (actuellement 65 %) d'ici à 2008 ;

– Maladies à prévention vaccinale relevant de recommandations de vaccination en population générale : atteindre ou maintenir (selon les maladies) un taux de couverture vaccinale d'au moins 95 % aux âges appropriés en 2008 (aujourd'hui, de 83 à 98 %).

2. Décret n° 97-293 du 27 mars 1997, relatif au CSHPF et modifiant le code de la santé publique, notamment l'article R. 780-2 ; arrêté du 20 septembre 2002.

3. Arrêté du 15 septembre 2005 relatif au CTV, modifiant l'arrêté du 25 septembre 2002.

■ proposer les adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales, ainsi que la mise à jour du calendrier des vaccinations.

L'élaboration de la politique vaccinale tient compte des avancées techniques dans ce domaine (nombreuses ces dernières années, en particulier grâce aux biotechnologies), de l'évolution des caractéristiques épidémiologiques des maladies en France, mais aussi dans les pays étrangers (du fait de la multiplication des déplacements internationaux), des recommandations internationales (en particulier de l'OMS), de l'évaluation du rapport bénéfices/risques des vaccinations, de l'organisation du système de soins et de prévention.

Pour effectuer ses missions, le CTV-CSHPF s'appuie sur une expertise pluridisciplinaire (infectiologie, pédiatrie, immunologie, microbiologie, épidémiologie, santé publique, pharmaco-épidémiologie, médecine générale, médecine du travail) complétée par celle des agences (Afssaps, InVS) et des Centres nationaux de référence pour les maladies transmissibles. Son secrétariat technique est assuré par la Direction générale de la santé⁴ (DGS). Par ailleurs, d'autres instances interviennent dans la procédure de mise sur le marché d'un vaccin : la Commission d'autorisation de mise sur le marché, la Commission de transparence, le Comité économique des produits de santé pour la fixation du prix (*voir chapitre précédent, p. 73-76*).

Le CTV et le CSHPF poursuivent leurs missions à l'identique jusqu'à la mise en place du Haut Conseil de la santé publique, qui devrait être effective courant 2006.

LES VACCINATIONS OBLIGATOIRES ET RECOMMANDÉES

LES VACCINATIONS OBLIGATOIRES

En population générale

Sont obligatoires les vaccinations contre la **diphtérie**, le **tétanos** et la **poliomyélite** (DTPolio). Ces obligations sont prévues par les articles L. 3111-2 et L. 3111-3 du code de la santé publique.

Les textes d'application de ces articles prévoient que cette obligation est satisfaite après trois injections à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel avant l'âge de 18 mois pour le DT, et de rappels jusqu'à l'âge de 13 ans pour le vaccin polio. Ces vaccinations sont à réaliser avant la scolarisation, comme le prévoit l'article L. 3111-2 du code de la santé publique 2005, qui mentionne que « la justification doit être fournie lors de l'admission dans toute école, garderie, colonie de vacances ou autre collectivité d'enfants ».

Tous les autres rappels font l'objet d'une recommandation.

Depuis 1950, le **BCG** est obligatoire (article L. 3112-1 du code de la santé publique) pour les jeunes entrant en collectivité (crèche, assistante maternelle, halte-garderie, école maternelle...), et au plus tard à 6 ans lors de la scolarisa-

4. Bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale.

tion. En cas de risque accru d'exposition à la tuberculose, il est pratiqué dès la naissance. L'obligation vaccinale⁵ concerne aussi certaines catégories professionnelles. Cette vaccination est très différente de toutes les autres par le type d'immunité (cellulaire et non humorale) qu'elle met en jeu et par son mode d'administration (intradermique et non intramusculaire ou sous-cutanée).

Ces vaccinations ont été rendues obligatoires en 1938 pour la diphtérie, en 1940 pour le tétanos, en 1950 pour le BCG et en 1964 pour la poliomyélite ; à cette époque, l'incidence de ces maladies était encore élevée en France (il y avait chaque année plus de 40 000 cas de tuberculose, environ 1 500 cas de diphtérie et 1 000 à 5 000 cas de poliomyélite) et le niveau sanitaire général de la population nécessitait ces mesures strictes. Une réflexion sur les obligations vaccinales est actuellement en cours.

Pour certaines professions

D'autres obligations vaccinales concernent certaines catégories de professionnels⁶. L'article L. 3111-4 du code de la santé publique précise qu'il s'agit des « personnels des établissements de prévention ou de soins qui sont exposés à un risque de contamination lors de leur exercice professionnel » qui doivent être immunisés contre la **diphtérie**, le **tétanos**, la **poliomyélite**, la **tuberculose** et le **hépatite B**. En outre, les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses biomédicales doivent être immunisées contre la **fièvre typhoïde**. Les étudiants se préparant à ces professions y sont également assujettis.

Depuis la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, ces obligations peuvent être suspendues par décret pour tout ou partie de la population, compte tenu de l'évolution de la situation épidémiologique et des connaissances médicales et scientifiques.

En Guyane

En raison de la situation épidémiologique de la Guyane, la vaccination contre la **fièvre jaune** y est obligatoire, pour les résidents et les voyageurs (adultes et enfants à partir de l'âge de 1 an)⁷.

Il est prévu des sanctions en cas de non-respect de l'obligation vaccinale — amendes, refus d'inscription en collectivité d'enfants d'âge préscolaire — sauf en cas de contre-indications médicales reconnues.

5. Articles L. 3112-1 et R. 3112-1 à R. 3112-5.

6. Les textes relatifs aux obligations vaccinales professionnelles sont :

- l'article L. 3111-4 du code de la santé publique (principe de l'obligation vaccinale pour les professionnels et les étudiants) ;
- l'arrêté du 15 mars 1991 (liste des établissements dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné) ;
- l'arrêté du 23 août 1991 (liste des études qui imposent une obligation vaccinale pour les étudiants) ;
- l'arrêté du 26 avril 1999 (conditions d'immunisation des personnes soumises à l'obligation vaccinale).

7. Décret n° 87-525 du 9 juillet 1987 rendant obligatoire la vaccination contre la fièvre jaune dans le département de Guyane.

L'État prend en charge, en application de l'article L. 3111-9, les conséquences des accidents vaccinaux liés aux vaccinations obligatoires (voir « Réparation (Vaccinations obligatoires) », p. 98).

LES VACCINATIONS FAISANT L'OBJET DE RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Pour suivre l'impulsion plus récente de la promotion de la santé fondée sur la responsabilisation individuelle, les vaccins contre les maladies infectieuses infantiles apparus après 1970 n'ont pas été rendus obligatoires, mais ont été vivement recommandés et introduits dans le calendrier vaccinal. Ces nouvelles recommandations vaccinales font régulièrement l'objet de campagnes de promotion de la vaccination.

■ **Le vaccin contre la coqueluche** est présenté en association avec le DTPolio, dans la même seringue, puisqu'il doit être fait au même âge (pour les premières injections) et à la même périodicité. Bien que non obligatoire, il est très largement utilisé : près de 97 % des enfants de 2 ans ont reçu trois doses (en 2003). Compte tenu de la recrudescence des cas de coqueluche observée chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel est recommandé :

– depuis 1998, entre 11 et 13 ans, et doit être pratiqué avec un vaccin coquelucheux acellulaire, en même temps que le troisième rappel diphtérie, tétanos et polio ;

– depuis 2004, chez les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir, ou à l'occasion d'une grossesse, pour les membres du foyer non à jour (père et enfants : durant la grossesse de la mère ; mère : le plus tôt possible après l'accouchement).

■ **La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole** est recommandée de façon indifférenciée chez les garçons et les filles.

L'augmentation de la couverture vaccinale, depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français pour tous les nourrissons (en 1983), a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole et, donc, d'une diminution de la probabilité de rencontrer le virus sauvage. Ce fait, ajouté aux taux actuels de couverture vaccinale insuffisants, voisins de 85 %, a conduit à la situation d'aujourd'hui, dans laquelle un certain nombre d'adolescents et de jeunes adultes n'ayant ni rencontré le virus sauvage ni été vaccinés ne sont pas immunisés contre la rougeole, ce qui entraîne un risque de survenue d'épidémies de rougeole.

L'augmentation de la couverture vaccinale des enfants avant l'âge de 2 ans (qui doit atteindre au moins 95 %), l'administration d'une seconde dose plus tôt et la vaccination des sujets réceptifs (adolescents et jeunes adultes), dont le nombre s'est accru ces dernières années, devraient permettre à terme d'interrompre la transmission des trois maladies. Ces mesures, proposées par la France dans le cadre du programme d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale de l'OMS, ont été approuvées par le CSHPF du 18 mars 2005.

– *Tous les enfants âgés de 24 mois* devraient avoir reçu deux doses du vaccin

contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. La première dose est recommandée à l'âge de 12 mois et la seconde entre 13 et 24 mois (respecter un délai d'au moins un mois entre les deux vaccinations). Cette seconde vaccination ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première vaccination. La seconde dose peut être administrée plus tard si elle n'a pu être effectuée au cours de la deuxième année.

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

– *Les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après* (soit entre 24 mois et 13 ans en 2005), devraient avoir reçu deux doses de vaccin trivalent.

– *Les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole* (il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005) devraient avoir reçu une dose de vaccin trivalent. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

■ *Chez les femmes nées avant 1980* (de plus de 25 ans en 2005) non vaccinées, **la vaccination contre la rubéole** est recommandée, par exemple lors d'une consultation de contraception ou prénuptiale ; la sérologie préalable et postvaccinale n'est pas utile. Cependant, si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Chez les femmes enceintes, si la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra l'être immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité⁸, ou à défaut au plus tôt après la sortie.

■ **La vaccination contre l'hépatite B** a d'abord été recommandée pour les nouveau-nés de mère AgHBs+ et les enfants dont l'un des parents est AgHBs+. Elle a été introduite dans le calendrier vaccinal du nourrisson, dans le but de limiter la circulation du virus. Le rattrapage chez l'adolescent est prévu jusqu'à ce que les cohortes de nourrissons vaccinés aient atteint l'adolescence. Depuis 2002, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France recommande la vaccination systématique de tous les enfants avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson ainsi que la vaccination des groupes à risque.

La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 2 mois, sauf pour les enfants nés de mère antigène HBs positif, chez lesquels elle doit être

8. Cette vaccination peut être pratiquée par les sages-femmes ; voir l'arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer (*Journal officiel* n° 78 du 3 avril 2005).

commencée à la naissance, associée, dans un site différent, à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Un schéma vaccinal unique en trois injections, du type 0-1-6, qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection, est recommandé. Une dose supplémentaire de vaccin (0-1-2-6) est conseillée pour les prématurés de moins de 2 000 g nés de mère antigène HBs positif.

Un schéma incluant trois doses rapprochées et une quatrième dose un an plus tard, peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie). Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières (voir « *Calendrier vaccinal 2005 : 3 et 4* »). Pour les nourrissons dont les parents préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins, le vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), l'*Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B peut être utilisé (voir « *Calendrier vaccinal 2005* »).

■ **Le vaccin contre les formes invasives de l'infection à *Haemophilus influenzae* de type b** (responsables de méningites, d'épiglottites...) est recommandé pour les nourrissons et les jeunes enfants jusqu'à 5 ans ; les formes graves de l'infection par cette bactérie sont en effet exceptionnelles au-delà de cet âge.

■ **En ce qui concerne les adultes**, les recommandations concernent particulièrement la mise à jour régulière des vaccinations :

- contre le tétanos, la poliomyélite et la diphtérie : tous les dix ans ;
- contre la coqueluche avec un vaccin acellulaire, pour les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir ;
- contre la rubéole : pour les femmes en âge de procréer et non encore vaccinées.

LES VACCINATIONS FAISANT L'OBJET DE RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

■ **Pour certaines professions exposées à des infections particulières**, il existe des recommandations spécifiques :

- Vaccination contre la leptospirose
- Vaccination contre la rage
- Vaccination contre l'hépatite B, contre l'hépatite A
- Vaccination contre la grippe

■ **Pour certaines populations à risque d'exposition** :

– La primovaccination contre les **infections invasives à pneumocoque** est recommandée pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque, ainsi que pour certains enfants de moins de 2 ans en raison de leur mode de vie.

- La vaccination contre les **infections invasives à méningocoque C** permet

la vaccination des personnes faisant l'objet de recommandations particulières à partir de l'âge de 2 mois.

– La vaccination **pneumococcique** et la vaccination contre la **grippe** sont recommandées pour les personnes atteintes de maladies chroniques et les sujets âgés.

– La vaccination contre l'**hépatite A** est recommandée pour les patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie et pour les homosexuels masculins.

■ **Lors de situations particulières (voyages)**, d'autres vaccins peuvent être prescrits en fonction du lieu de destination. Des recommandations sanitaires pour les voyageurs sont élaborées par le Comité des maladies d'importation et des maladies liées au voyage, groupe de travail permanent du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (arrêté du 25 septembre 2002). Le programme de vaccination à réaliser doit être adapté à l'âge et au statut vaccinal du voyageur, à la situation sanitaire du pays visité, aux conditions et à la durée du séjour. Outre la mise à jour des vaccinations inscrites au calendrier vaccinal (diphtérie, tétanos, poliomyélite) et de celles figurant dans la rubrique « Recommandations particulières » de ce même calendrier vaccinal (fièvre jaune, hépatite A, hépatite B, typhoïde), d'autres vaccinations peuvent être indiquées pour certains voyageurs (encéphalite japonaise, encéphalite à tiques, méningite à méningocoques A, C, Y, W135, rage). Ces vaccinations sont détaillées dans les recommandations sanitaires pour les voyageurs, approuvées par le Conseil supérieur d'hygiène publique de France et publiées chaque année dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* ; ces recommandations peuvent être consultées sur le site du ministère de la Santé et des Solidarités.

LA MISE EN ŒUVRE DE LA POLITIQUE VACCINALE

LA DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS VACCINALES

■ **Elles sont formalisées dans le calendrier vaccinal** qui est publié au *Bulletin officiel* du ministère chargé de la santé, en application de l'article L. 3111-1 du code de la santé publique. Ce calendrier est repris dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* et dans les organes de la presse médicale : *Bulletin de l'Ordre des médecins*, fiches du Cespharm (Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française), *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*, etc. Il est également disponible sur le site Internet du ministère chargé de la santé (<http://www.sante.gouv.fr>) et sur celui de l'Institut de veille sanitaire (<http://invs.sante.fr>).

■ **Le Guide des vaccinations** participe à l'information du corps médical sur les vaccinations.

■ **Le site Internet du ministère chargé de la santé** comporte à la lettre « V » un dossier « Vaccination » où sont publiés, outre le calendrier vaccinal, les avis du CTV et du CSHPF sur les vaccinations, les conseils pour les voyageurs, les contenus des communications du ministère sur les vaccins.

LES CAMPAGNES DE PROMOTION DE LA VACCINATION

Elles peuvent concerner la vaccination en général, mais aussi certaines vaccinations spécifiques (rougeole-oreillons-rubéole, grippe...). Elles sont financées par le Fonds national de prévention, d'éducation et d'information pour la santé (FNPEIS) de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts). Elles s'adressent au grand public, soit directement par des messages utilisant les différents médias (presse écrite, télévision...), soit indirectement par des relais (services de promotion de la santé en faveur des élèves de l'Éducation nationale, services de Protection maternelle et infantile des conseils généraux...) et les médecins, qui sont destinataires de documents spécifiques. Différents supports (brochures, plaquettes, affiches, carnets de vaccination) sont régulièrement édités et sont disponibles sur demande à l'Inpes.

LA RÉALISATION DES VACCINATIONS

La grande majorité des vaccinations est effectuée par les médecins libéraux, le plus souvent généralistes ou spécialistes (pédiatres). Les sages-femmes peuvent également prescrire et réaliser certaines vaccinations⁹.

Dans chaque département, les vaccinations obligatoires, mais aussi des vaccinations recommandées doivent pouvoir être effectuées gratuitement :

- par les services de Protection maternelle et infantile (PMI). La loi du 18 décembre 1989 relative à la protection maternelle et infantile définit les missions de ces services. Ils organisent des consultations prénuptiales, prénatales et postnatales, des consultations et des actions de prévention médicoso-ciales en faveur des enfants de moins de 6 ans. Les vaccinations sont assurées lors des consultations de protection infantile (article R. 2112-3 du code de la santé publique). Les services de PMI recueillent et traitent les données épidémiologiques fournies par les certificats de santé lors des examens obligatoires de la mère et de l'enfant. Les certificats de santé du vingt-quatrième mois et les bilans de santé à 4 ans en école maternelle sont régulièrement utilisés pour l'évaluation des couvertures vaccinales. La liste de ces centres peut être obtenue auprès des conseils généraux ou des mairies ;
- par les centres de vaccination, relevant soit du conseil général, soit de l'État¹⁰.
- D'autres services concourent à la réalisation des vaccinations : les centres de planification familiale, qui informent leurs patientes et leur proposent les vaccinations contre la rubéole et l'hépatite B lors des visites pour une contraception ou lors des dépistages de maladies sexuellement transmissibles, les services de promotion de la santé en faveur des élèves, les services de médecine du travail, les centres de vaccination pour les voyageurs, les consultations de dépistage anonyme et gratuit du VIH qui peuvent proposer la vacci-

9. Arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer (*Journal officiel* n° 78 du 3 avril 2005).

10. Loi du 13 août 2004 relative aux libertés et responsabilités locales (articles L. 3111-11, L. 3112-2, L. 3112-3).

nation contre l'hépatite B (mais les mineurs doivent être accompagnés par un représentant légal).

LA PRISE EN CHARGE DES VACCINATIONS

Toute personne peut bénéficier gratuitement des vaccinations obligatoires, ainsi que de certaines vaccinations recommandées, dans les centres départementaux de vaccination. Les services de PMI pratiquent gratuitement les vaccinations obligatoires et recommandées chez les nourrissons.

Les vaccinations obligatoires pour certaines professions ou pour les étudiants se destinant à ces professions sont à la charge de l'employeur ou de l'établissement scolaire. Elles peuvent alors être réalisées par les services de médecine du travail ou de la médecine de prévention (médecine scolaire ou universitaire).

L'obligation faite à l'employeur de vacciner son personnel en cas de risque pour sa santé est prévue par le code du travail ; celui-ci précise que « le chef d'établissement prend les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé des travailleurs de l'établissement... il planifie la prévention... » (article L. 230-2 du code du travail), les établissements hospitaliers publics et privés sont visés par cet article (L. 231-1). L'article R. 231-62 oblige l'employeur à évaluer les risques notamment biologiques. L'article R. 231-65-1 du code du travail encadre la prise en charge des vaccins : « le chef d'établissement recommande, s'il y a lieu et sur proposition du médecin du travail, aux travailleurs non immunisés contre le ou les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés, d'effectuer à sa charge les vaccinations appropriées ».

Les vaccinations obligatoires et certaines de celles qui sont recommandées sont prises en charge par les régimes d'assurance maladie ; le taux de remboursement est de 65 %. Le principe de la prise en charge par l'assurance maladie des vaccinations au titre des prestations légales a été déterminée par la loi n° 95-14 du 4 février 1995.

La première étape consiste à inscrire sur l'arrêté comportant la liste des vaccinations remboursables par l'assurance maladie, la nouvelle vaccination contre *une affection donnée* qu'il est envisagé de faire prendre en charge par l'assurance maladie en vertu de l'article L. 321-1 6° du code de la sécurité sociale. Cette liste, antérieurement fixée par l'arrêté du 10 avril 1995 et qui comportait certaines affections limitativement énumérées, a été récemment réactualisée par l'arrêté du 16 septembre 2004.

Par ailleurs, la demande d'inscription sur la liste des spécialités remboursables par l'assurance maladie doit être faite par le laboratoire producteur. Au cours de cette deuxième étape, la liste des spécialités vaccinales prises en charge est établie par arrêté¹¹ en vertu de l'article L. 162-17 du code de la sécurité sociale, après avis de la Commission de la transparence, commission

11. Arrêté du 10 avril 1995 relatif à la liste des vaccinations prises en charge par l'assurance maladie, modifié par l'arrêté du 7 octobre 1998.

spécialisée de la Haute Autorité de santé, indépendante et constituée d'experts médicaux et scientifiques. Le prix public du vaccin est ensuite fixé par convention entre le Comité économique des produits de santé et le laboratoire exploitant, et, à défaut, par décision du Comité.

Les vaccinations actuellement remboursées sont les suivantes : coqueluche, diphtérie, hépatite B, infections à *Haemophilus influenzae* b, oreillons, poliomyélite, rougeole, rubéole, tétanos, tuberculose, infections invasives à pneumocoque et à méningocoque, et varicelle (dans le cadre des recommandations du CSHPF).

Quelques particularités

■ Les vaccins contre le **méningocoque C** sont inscrits sur la liste des médicaments agréés à l'usage des collectivités et divers services publics. En revanche, ces spécialités ne sont pas inscrites sur la liste des médicaments remboursables aux assurés sociaux. En effet, il a été constaté que le taux d'incidence en France des infections invasives à méningocoque du groupe C est un des plus faibles d'Europe et qu'il est notamment inférieur aux taux d'incidence avant vaccination des pays dans lesquels la vaccination a été généralisée. De plus, dans les pays où la vaccination a été généralisée, la mortalité globale par méningite à méningocoque n'a pas baissé. La décision du Conseil supérieur d'hygiène publique de France a pris également en considération le fait que les taux d'incidence des infections diffèrent d'une région à l'autre et d'un département à l'autre. La vaccination n'est donc recommandée que pour certains groupes à risques, qui comprennent notamment les sujets vivant dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque de groupe C est particulièrement élevée. En tout état de cause, les départements concernés où la vaccination a eu lieu ont été d'abord le Puy-de-Dôme, puis les Hautes-Pyrénées, les Landes et les Pyrénées-Atlantiques. *Dans ces seuls cas*, la procédure de prise en charge pour les résidents a consisté à mettre gratuitement les vaccins à disposition dans les pharmacies pour les populations définies qui avaient reçu des bons.

■ Le vaccin contre la **grippe** est proposé gratuitement à certains groupes de population par l'envoi d'un bon par les caisses d'assurance maladie (assurés sociaux à partir de 65 ans et assurés présentant certaines pathologies de longue durée).

■ Enfin, pour le vaccin **rougeole-oreillons-rubéole**, dans le cadre des campagnes faites par l'assurance maladie, le médecin délivre une ordonnance distincte des autres ordonnances, sur laquelle il appose un autocollant rougeole-oreillons-rubéole comportant les informations suivantes : nom, prénom et âge du bénéficiaire ; numéro d'immatriculation de l'assuré. Munis de cette ordonnance dûment remplie, les parents se rendent dans la pharmacie de leur choix, où le pharmacien vérifie la mention des informations nécessaires au remboursement et remet gratuitement le vaccin rougeole-oreillons-rubéole. Le pharmacien conserve l'ordonnance sur laquelle il colle la vignette et appose son cachet ainsi que sa signature. Ensuite, le pharmacien renvoie un

bordereau récapitulatif avec les ordonnances à la caisse primaire de sa circonscription.

L'ÉVALUATION DE LA POLITIQUE VACCINALE

LES MESURES DES TAUX DE COUVERTURE VACCINALE

Les mesures des taux de couverture vaccinale s'effectuent principalement chez les nourrissons, sur la base des certificats de santé des enfants de 2 ans, regroupés au niveau départemental par les services de PMI et exploités par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Dress) du ministère chargé de la santé.

D'autres enquêtes permettent de mesurer la couverture vaccinale des enfants. Il s'agit, d'une part, d'études réalisées chez les enfants de 4 ans par les services de PMI, d'autre part, du cycle triennal d'enquêtes en milieu scolaire réalisé par la Dress, le ministère de l'Éducation nationale et l'Institut de veille sanitaire (InVS). Chaque année, une enquête de santé incluant systématiquement un volet portant sur la vaccination est effectuée successivement sur un échantillon d'enfants scolarisés en grande section de maternelle, en CM2 et en troisième. Ces enquêtes fournissent donc tous les trois ans des données de couverture chez les enfants de 5-6 ans, 10-11 ans et 13-15 ans.

Il n'existe pas de données régulières de couverture vaccinale au niveau national chez l'adolescent ou l'adulte, en dehors d'études réalisées dans certaines tranches d'âge ou catégories de population (notamment, jusqu'à peu, par le Service de santé des armées) ou pour certains vaccins.

LES DONNÉES DE SURVEILLANCE DES MALADIES À PRÉVENTION VACCINALE

La surveillance épidémiologique des maladies à prévention vaccinale s'appuie sur plusieurs systèmes de recueil des données :

- La notification obligatoire des maladies infectieuses : diphtérie, tétanos, poliomyélite, tuberculose, hépatite B aiguë, fièvre jaune, fièvre typhoïde et paratyphoïde, infections invasives à méningocoque, rage et, depuis 2005, rougeole et hépatite A aiguë. Ces notifications sont recueillies par les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass), et analysées au niveau national par l'Institut de veille sanitaire (InVS).
- Des réseaux de médecins généralistes : réseau Sentinelles de l'unité 707 de l'Inserm, qui recueille des données sur les hépatites, les syndromes grippaux, la rougeole, les oreillons, la varicelle, et réseau des médecins participant aux Groupes régionaux d'observation de la grippe (Grog).
- Des réseaux de laboratoires et d'hôpitaux gérés par l'InVS, en collaboration, le cas échéant, avec le Centre national de référence correspondant : Renacoq pour la coqueluche, Epibac (infections à pneumocoque, à *Haemophilus influenzae*, à méningocoque), Renarub (infections rubéoleuses

pendant la grossesse), Réseau de surveillance des entérovirus pour la poliomyélite.

- Les données des Centres nationaux de référence (CNR) pour les maladies transmissibles : bordetelles, grippe, rougeole, méningocoques, mycobactéries, rage, *Haemophilus influenzae*, entérovirus, hépatites virales, pneumocoque, tuberculose et mycobactéries atypiques, etc. (voir la liste des CNR en Annexe 4).
- Les déclarations obligatoires des causes de décès (CépiDc, anciennement Inserm SC 8).
- Des études séro-épidémiologiques ponctuelles : en particulier une étude portant sur la diphtérie, la coqueluche, la rougeole, les oreillons et la rubéole a été réalisée à la fin des années quatre-vingt-dix à partir de sérums prélevés sur un échantillon national de la population française de tous âges.

La responsabilité du suivi de la couverture vaccinale a été confiée à l'InVS par la loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique.

CONCLUSION

Au total, la politique vaccinale française repose sur :

- un équilibre entre obligations et recommandations ;
- une adaptation aussi étroite que possible à l'évolution des situations épidémiologiques, des nouveaux vaccins et de leurs bénéfices/risques ;
- des campagnes périodiques d'informations destinées à stimuler les convictions des familles et des personnels médicaux vis-à-vis de certaines maladies dont l'importance a tendance à être sous-estimée.

La multiplicité des vaccins et des injections, de même que l'attention plus grande qu'on commence à porter à l'état vaccinal des adultes, doit conduire à :

- de nouvelles associations vaccinales ;
- la recherche de moyens de diffusion lente des vaccins (pour réduire le nombre d'injections, notamment d'anatoxine) et d'autres voies ou vecteurs d'administration ;
- l'amélioration de l'information sur les vaccinations des professionnels de santé et du public.

Bibliographie

- **Calendrier vaccinal 2005 : avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, 27 mai 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 142-7.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 24-25 : 117-25.

Suivi et évaluation des programmes de vaccination

Le suivi d'un programme de vaccination peut se résumer en quatre questions :

1. Le programme est-il correctement appliqué (mesure de la couverture vaccinale) ?
2. Le vaccin utilisé protège-t-il les sujets vaccinés (mesure de l'efficacité vaccinale) ?
3. Le vaccin est-il bien toléré (suivi des effets secondaires) ?
4. La vaccination a-t-elle l'effet attendu en termes de réduction de l'incidence ou de la mortalité de la maladie (surveillance épidémiologique) ou de la réceptivité de la population à la maladie (études séro-épidémiologiques) ?

Les réponses à chacune de ces questions nécessitent des outils et des techniques spécifiques, faisant largement appel à l'épidémiologie.

LA COUVERTURE VACCINALE

Il existe différents moyens pour évaluer les programmes de vaccination :

- l'exploitation en routine de certificats de santé pour les enfants de 2 ans ;
- des enquêtes périodiques par sondage en milieu scolaire ;
- plus ponctuellement, des enquêtes locales ou nationales, le plus souvent organisées par sondage en grappes ou sondage aléatoire ;
- l'étude des chiffres de vente des vaccins, qui peut également donner une idée des tendances évolutives de la couverture vaccinale.

MÉTHODES D'ÉVALUATION

À l'âge de 2 ans

À l'âge de 2 ans, la couverture vaccinale est suivie par l'analyse des certificats de santé du 24^e mois. Le certificat est rempli pour chaque enfant par le médecin lors de l'examen obligatoire du nourrisson avant 2 ans. Ce certificat comporte une rubrique « vaccination » dans laquelle doivent être reportées toutes les vaccinations effectuées. Le praticien réalisant l'examen adresse ce certificat dûment rempli au médecin responsable du service départemental de Protection maternelle et infantile, sous pli confidentiel et fermé. L'exploitation des certificats de santé est effectuée dans chaque département par les services départementaux de PMI, qui en fournissent les résultats depuis 1985 au ministère chargé de la santé par le biais du formulaire statistique annuel sur la santé de la mère et de l'enfant.

Les résultats annuels nationaux sont obtenus par analyse de ces formulaires par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees); celle-ci procède à l'analyse statistique de toutes les vaccinations mentionnées sur les certificats du 24^e mois : DT trois et quatre doses, Coq trois et quatre doses, Polio trois et quatre doses, BCG, rougeole et rubéole première et deuxième doses. Les résultats sont disponibles par département.

Les vaccinations contre les oreillons, l'hépatite B, les infections à *Haemophilus influenzae* type b sont mentionnées en clair depuis la diffusion du nouveau carnet de santé en 1995 et l'adaptation des certificats au nouveau calendrier de vaccination en 1996.

Les résultats ne sont disponibles que dix-huit mois à deux ans après la rédaction du certificat de santé.

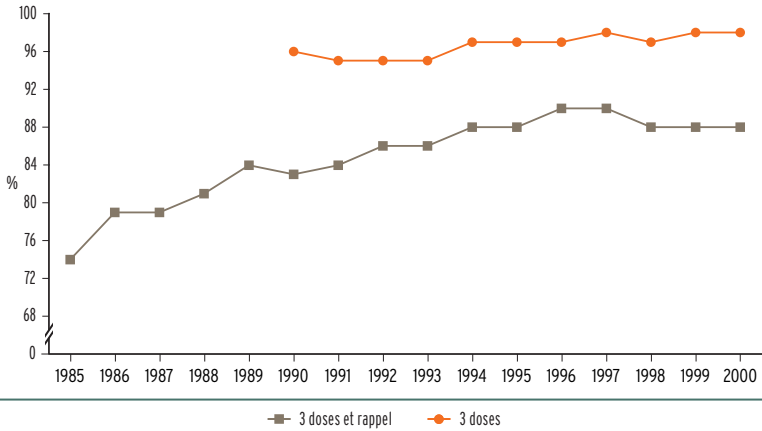
Les **figures 1 et 2** résument les résultats entre 1985 et 2000 pour les vaccinations DTPolio et rougeole-rubéole.

Pendant, les chiffres obtenus doivent être interprétés avec précaution, car l'intérêt des certificats du 24^e mois est limité par trois facteurs qui affectent les résultats : la qualité du remplissage du certificat, le circuit de transmission des certificats et l'exploitation des données dans chaque département. De plus, l'exhaustivité n'est pas complète : en 1999 par exemple, 740 083 naissances ont été déclarées. En 2000, 427 721 certificats de santé du 24^e mois ont été exploités, soit 57 % des certificats attendus. Cette même année, 83 sur les 96 départements métropolitains ont transmis leurs données au niveau national.

On dispose par ailleurs de données de couverture vaccinale recueillies sur les carnets de santé au cours des bilans de santé en école maternelle effectués par les services de PMI et concernant les enfants de 3 à 4 ans. L'évaluation porte sur le BCG, la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. L'échantillon d'enfants étudié était de 354 713 en 1999.

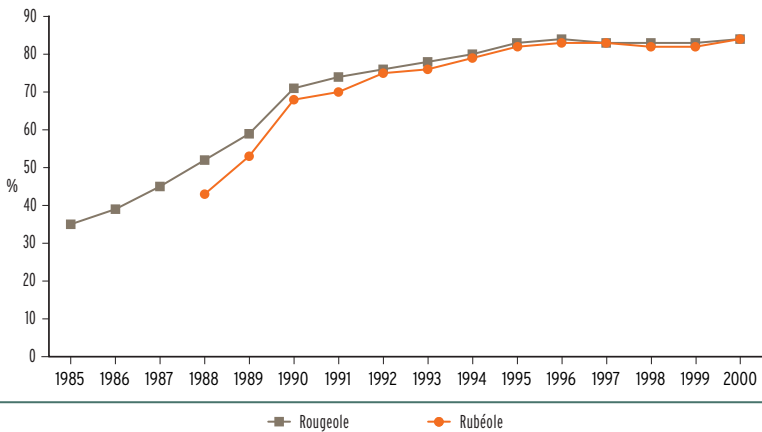
Certains départements ont procédé à l'étude des certificats du 24^e mois non reçus et/ou non remplis. Cette recherche active d'informations complémentaires permet de compléter les données.

FIGURE 1

**Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite,
enfants âgés de 24 mois, France, 1985-2000**


Source : données Drees.

FIGURE 2

**Couverture vaccinale rougeole-rubéole,
enfants âgés de 24 mois, France, 1985-2000**


Source : données Drees.

Des enquêtes de validation locales, portant notamment sur les enfants d'âge préscolaire, ont été menées à domicile dans plusieurs départements. Les informations recueillies étaient validées par les carnets de santé. L'échantillon comprend 210 enfants répartis en trente sites (sondage en grappes, méthode OMS) ou 400 enfants sélectionnés sur les listes d'état civil. Les inconvénients

majeurs de ces enquêtes sont liés à l'absentéisme du domicile dans la première méthode et à la forte mobilité des familles dans la seconde.

Entre 6 et 16 ans

■ Jusqu'en 1999, une enquête était régulièrement réalisée (1985, 1987, 1989, 1991, 1993, 1996, 1999) chez les enfants en dernière année de maternelle, par les médecins et infirmières de l'Éducation nationale chargés de la promotion de la santé en faveur des élèves, lors du premier bilan de santé scolaire. L'échantillon d'enquête était constitué d'écoles publiques ou privées tirées au sort, dont on étudiait tous les enfants de 6 ans. La taille de l'échantillon était calculée pour que les résultats soient représentatifs aux niveaux national, régional et départemental, avec un effectif minimum de 100 enfants par département. L'effectif total était de l'ordre de 20 000 enfants. La base de sondage était ordonnée pour contrôler les disparités entre milieu rural et milieu urbain.

L'analyse était réalisée par la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) du ministère de la Santé. Elle portait sur les antigènes rougeole, rubéole, oreillons et, pour les deux dernières enquêtes, sur le BCG, et donnait des informations sur les taux de couverture ainsi que sur les sources de vaccination, les antécédents de rougeole et les causes de non-vaccination lors des premières enquêtes. Les résultats étaient disponibles en fin d'année suivante.

■ À partir de 2000 a été mis en place un cycle triennal d'enquêtes en milieu scolaire coordonné par le ministère de l'Emploi et de la Solidarité (DGS, Drees) et le ministère de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie (Desco, DPD), avec comme partenaire l'Institut de veille sanitaire. Il s'agit d'une série d'enquêtes menées par les médecins et infirmières de santé scolaire auprès de trois générations d'enfants issus de classes de grande section de maternelle, de cours moyen deuxième année (CM2) et de troisième. La taille de l'échantillon est calculée pour que les résultats soient représentatifs aux niveaux national et régional. L'enquête concerne un échantillon d'environ 250 élèves par académie, obtenu par tirage au sort d'un échantillon d'établissements, puis d'un sous-échantillon d'élèves au sein des établissements sélectionnés (par tirage au sort aléatoire des élèves au sein de l'ensemble des effectifs des classes concernées). L'effectif total est de l'ordre de 7 000 enfants. L'enquête porte sur tous les antigènes du calendrier vaccinal que l'enfant devrait avoir reçus à cet âge.

■ Des enquêtes ponctuelles ont été menées au niveau départemental, dans la ville de Paris en 1991, dans la Drôme et l'Indre-et-Loire en 1993, en Guadeloupe en 1994, en Seine-Saint-Denis en 1999, en Guyane en 2000. Ces études sont réalisées en milieu scolaire ; les résultats obtenus sont limités à la population des enfants scolarisés en possession, le jour de l'enquête, des documents attestant les vaccinations faites ; ils ne sont pas extrapolables en dehors de la population d'étude, ni à la population locale d'enfants de la même tranche d'âge, ni, bien sûr, au niveau régional ou national.

Chez les adolescents de plus de 16 ans et les adultes

La couverture vaccinale nationale contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite n'est actuellement connue que grâce à l'enquête sur les conditions de vie Sesi-Insee datant de 1989.

En 2000, un comité de pilotage sur la couverture vaccinale coordonné par l'InVS a proposé plusieurs pistes d'enquêtes en population : ainsi, lors de l'enquête décennale menée par l'Insee au cours de l'année 2002, ont été adjointes des questions concernant la couverture vaccinale de la population âgée de plus de 16 ans. De même, l'enquête SPS (Santé protection sociale) menée en 2002-2003 par le CreDES (Centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé) comporte un module sur les vaccinations des personnes âgées de plus de 16 ans. L'enquête SPS est réalisée tous les deux ans sur un échantillon de 20 000 personnes représentatif de la population couverte par les trois principaux régimes d'assurance maladie (régime général, Mutualité sociale agricole et régime des professions indépendantes, soit 95 % de la population générale).

Chez les jeunes recrues : une enquête menée en 1994 à partir de 534 documents vaccinaux a montré que la couverture vaccinale était supérieure à 90 % pour les vaccins DTPolio jusqu'à la sixième dose (11-13 ans) et de l'ordre de 75 % pour la septième dose (16-18 ans), ce qui justifiait pleinement l'administration d'un rappel seul aux jeunes recrues. La couverture pour la vaccination coquelucheuse était élevée au cours des deux premières années de vie, et 10 % avaient reçu un rappel à 6 ans. Enfin, 96 % avaient reçu le BCG à l'âge de 6 ans. Avec la réforme du service national, ce type d'enquête ne sera plus possible et la remise à jour du statut vaccinal ne concernera qu'un nombre limité de jeunes recrues.

Enquêtes dans l'ensemble de la population

Des enquêtes nationales sur échantillon sont réalisées chaque année pour évaluer la couverture vaccinale contre la grippe et, jusqu'en 2002, contre l'hépatite B. La couverture vaccinale contre l'hépatite B a été étudiée chaque semestre à la demande d'un producteur de vaccins par un institut de sondage (Sofres médical), qui envoyait un questionnaire demandant des informations sur l'état vaccinal vis-à-vis de l'hépatite B, le prescripteur, le vaccinateur et les indications de la vaccination. L'échantillon était calculé pour être représentatif par tranches d'âge de un an chez l'enfant et de cinq à dix ans chez l'adulte, pour un total de l'ordre de 20 000 familles.

Cette méthode est aussi couramment utilisée pour évaluer la couverture vaccinale contre la grippe des personnes âgées.

Elle a également été utilisée en 1998 pour connaître la couverture vaccinale rougeole-oreillons-rubéole chez les enfants de 0 à 15 ans ainsi que le nombre de doses reçues.

L'inconvénient majeur de ce type d'enquête est son prix de revient, mais aussi le manque de certaines précisions : raisons des non-réponses, biais lié

au caractère familial de l'échantillon. Son avantage majeur est qu'elle donne des résultats presque en temps réel.

Enfin, une manière d'évaluer l'évolution de la couverture vaccinale est d'étudier le nombre de doses vendues (vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole) ou le nombre de doses remboursées par la sécurité sociale (grippe). Si on ne peut tirer de ces chiffres des pourcentages très fiables, on peut néanmoins observer des tendances.

LES RÉSULTATS

BCG

La vaccination BCG est administrée, dans le cadre de l'obligation de vacciner tous les enfants à l'entrée en collectivité, à 83 % des enfants de 24 mois, 93 % des enfants de moyenne section de maternelle (données Drees 2003 pour l'année 2000).

DTPolio et coqueluche

La vaccination associée DTPolio est administrée à une grande proportion d'enfants dès 24 mois : 98 % ont reçu trois doses avant l'âge de 2 ans, et 88 % ont reçu trois doses et un rappel. La composante coquelucheuse est également reçue par 97 % pour trois doses et 87 % pour trois doses et un rappel (données Drees 2003 pour l'année 2000).

Des estimations effectuées à l'échelle départementale sur les couvertures à 11 ans montrent qu'à Paris, 91 % des enfants ont reçu leur rappel de 6 ans en 1991 et, dans la Drôme, 97 % des enfants de 11 ans et 90 % de ceux de 15 ans sont à jour de leur vaccination tétanique en 1993.

En revanche, à l'âge adulte et chez les personnes âgées, la protection est insuffisante : 70 % des hommes de 18-20 ans sont vaccinés depuis moins de cinq ans, contre 67 % des femmes. 20 % des hommes de 60-69 ans ont eu un rappel depuis moins de cinq ans ; moins de 15 % des 70-79 ans et 6 % seulement des plus de 80 ans.

Au total, dix millions d'adultes n'auraient jamais été vaccinés contre le tétanos, en particulier les agriculteurs, ouvriers, commerçants et artisans retraités.

Lors d'une enquête menée en 1988-1989, 94 % des adultes de 20 ans déclaraient des antécédents de vaccination, 80 % des adultes de 40 ans, 36 % de ceux de 50 ans et moins de 10 % de ceux de 70 ans. Seulement 35 % des vaccinés ont reçu un rappel depuis moins de cinq ans. Ces taux sont faibles au regard des recommandations du calendrier de vaccinations.

Rougeole-oreillons-rubéole

La couverture vaccinale vis-à-vis de la rougeole, des oreillons et de la rubéole est de 86,4 % à 24 mois. En classe moyenne de maternelle, elle atteint pour les trois antigènes 92 % (données Dress 2003).

Une étude réalisée en janvier 1998 sur un échantillon de la population des enfants de 6 à 15 ans montre que l'administration de la deuxième dose ne concernait alors qu'environ 20 % d'entre eux. Les études de couverture vaccinale en CM2 sont de 95 % pour une dose et de 51 % pour la deuxième dose.

Hépatite B

La couverture des enfants de moins de 2 ans est de 26 % (données Dress 2003 pour l'année 2000).

En 2002, la dernière estimation de la couverture vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B par institut de sondage indiquait les résultats suivants pour les personnes ayant reçu au moins une injection (et non une vaccination complète) : 36 % pour les enfants de 0 à 13 ans, avec une augmentation à 66 % de 14 à 18 ans et 71 % entre 19 et 24 ans, puis une décroissance à 53 % entre 25 et 34 ans, 34 % entre 35 et 44 ans, 27 % entre 45 et 54 ans et 11 % au-dessus de 55 ans.

LA MESURE DE L'EFFICACITÉ VACCINALE

Le terme d'efficacité vaccinale recoupe en fait deux notions différentes : *l'efficacité sérologique*, c'est-à-dire la capacité du vaccin à induire chez le sujet vacciné la production d'anticorps spécifiques neutralisants, et *l'efficacité clinique*, c'est-à-dire la capacité du vaccin à réduire la fréquence de la maladie chez les sujets vaccinés. La mesure de l'efficacité sérologique est effectuée lors des essais cliniques qui précèdent la mise sur le marché d'un nouveau vaccin. Mais ces études, de par le caractère limité dans le temps du suivi des sujets vaccinés ne permettent pas de répondre à la question de la durée de la protection. De plus, elles sont limitées dans l'espace et dans le type de populations étudiées. À titre d'exemple, le vaccin vivant contre la poliomyélite, qui avait montré d'excellents taux de séroconversion dans les pays industrialisés, s'est révélé moins efficace dans le contexte des pays en développement ; c'est probablement l'existence, au moment de la vaccination dans les pays chauds, d'infections par d'autres virus qui induit une interférence empêchant l'implantation des souches vaccinales. Le vaccin contre la grippe, très efficace lors de son expérimentation chez de jeunes adultes, s'est révélé beaucoup moins performant lorsqu'il a été utilisé chez des personnes âgées.

Les facteurs de moindre réponse ont été particulièrement bien étudiés pour le vaccin contre l'hépatite B : on retrouve parmi ceux-ci l'âge au-delà de 24 ans, le sexe masculin, l'obésité, le tabagisme, certains groupes tissulaires...

Il est donc utile, une fois le vaccin intégré dans des actions de vaccination à large échelle, de vérifier son pouvoir protecteur dans les conditions réelles de son utilisation. Cette évaluation repose sur des enquêtes épidémiologiques, notamment au cours ou au décours d'une épidémie. Ces enquêtes consistent à comparer l'incidence de la maladie chez des individus vaccinés et non vaccinés soumis au même risque infectieux et à estimer le degré de réduction de l'incidence de la maladie chez les sujets vaccinés.

Un intérêt particulier de ces études est de confirmer l'efficacité d'un vaccin dans un contexte où une proportion élevée de cas survenant chez des sujets vaccinés jette le doute sur le pouvoir protecteur du vaccin. En effet, pour une efficacité vaccinale donnée, la proportion de cas ayant des antécédents de vaccination s'élève au fur et à mesure de l'augmentation de la couverture vaccinale. Ce phénomène est le reflet de la diminution de la contribution relative, dans la constitution d'un réservoir de sujets réceptifs, des sujets non vaccinés et de l'augmentation relative, *a contrario*, des échecs de la vaccination. Ainsi, pour un vaccin dont le pouvoir protecteur est de 90 %, la proportion de cas présentant des antécédents de vaccination sera, pour une couverture vaccinale de 20 %, de 2,4 %, mais pour une couverture vaccinale de 90 %, de 47,4 % : lorsque la couverture vaccinale est faible, la quasi-totalité des cas survient chez des sujets non vaccinés. Lorsqu'elle est très élevée, il n'y a pratiquement plus de cas chez les non-vaccinés et les échecs de la vaccination constituent alors une part importante des cas. Si l'on parvenait à vacciner 100 % d'une population, les seuls cas qui persisteraient seraient les échecs de la vaccination et la proportion des cas ayant des antécédents de vaccination serait de 100 % ! Ce phénomène, qui n'est pas intuitif, est parfois à l'origine d'une perte de confiance à l'égard d'un vaccin, surtout à l'occasion d'épidémies, et il est important de pouvoir en ces occasions effectuer une enquête épidémiologique destinée à vérifier l'efficacité du vaccin.

Des méthodes d'enquête de cohorte ou de cas témoins ont été élaborées et standardisées dans ce but. Plusieurs études de ce type ont été réalisées récemment en France, associant l'Institut de veille sanitaire (InVS) et les Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass). Les résultats de ces études, qui sont repris dans les chapitres consacrés aux différentes vaccinations, confirment le pouvoir protecteur très élevé des vaccinations contre la rougeole, la rubéole ou les oreillons. Ces mêmes méthodes ont été utilisées pour vérifier, à l'occasion de petites épidémies, l'efficacité du vaccin contre la coqueluche à germes entiers. Les résultats obtenus ont également confirmé l'efficacité très élevée de ce vaccin dans les conditions habituelles d'utilisation.

LES EFFETS INDÉSIRABLES

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES

Conformément au décret n° 95.278 du 13 mars 1995 relatif à la pharmacovigilance et modifiant le code de la santé publique :

- La pharmacovigilance a pour objet la surveillance du risque d'effet indésirable résultant de l'utilisation des médicaments dont font partie les vaccins.

- On entend par :

- **Effet indésirable** : une réaction nocive et non voulue se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie, ou la modification d'une fonction physiologique ou résultant d'un mésusage du médicament ou produit.

– **Effet indésirable grave** : un effet indésirable létal, ou susceptible de mettre la vie en danger, ou entraînant une invalidité ou une incapacité, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation.

– **Effet indésirable inattendu** : un effet indésirable qui n'est pas mentionné dans le résumé des caractéristiques du produit.

■ Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend (*voir la liste des CRPV en Annexe 5*).

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au CRPV dont il dépend.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le CRPV dont il dépend.

Enfin, l'entreprise ou l'organisme exploitant un médicament ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 du code de la santé publique doit déclarer immédiatement au directeur général de l'Agence du médicament, depuis 1998 Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), tout effet indésirable grave susceptible d'être dû à ce médicament ou produit qui lui a été signalé, notamment par les personnes qui font de l'information par démarchage ou de la prospection pour les médicaments.

La déclaration des effets indésirables médicamenteux s'effectue à l'aide d'une fiche standard (fiche Cerfa) (*voir le modèle en Annexe 6*). On peut se procurer cette fiche de déclaration par simple demande auprès de tous les CRPV ou sur le site de l'Afssaps (<http://www.afssaps.sante.fr>, rubrique « Infos pratiques »).

RÉPARATION (VACCINATIONS OBLIGATOIRES)

L'article L. 3111-9 du code de la santé publique, modifié par la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 (art. 118), stipule que « sans préjudice des actions qui pourraient être exercées conformément au droit commun, la réparation intégrale des préjudices directement imputables à une vaccination obligatoire pratiquée dans les conditions mentionnées au chapitre "Vaccinations" du code de la santé publique, est assurée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales au titre de la solidarité nationale ».

Ce dispositif se substitue, à compter du 1^{er} janvier 2006, au régime légal de responsabilité de l'État du fait des dommages postvaccinaux.

Avant application de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, c'était la Commission de règlement amiable des accidents vaccinaux (Craav) qui était chargée des réparations. La Craav s'est réunie pour la dernière et ultime fois le 5 décembre 2005.

Évolution législative

Si la loi 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé avait déjà prévu le transfert, en gestion, de la réparation des dommages postvaccinaux à l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (Oniam), la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a modifié l'article L. 3111-9 du code de la santé publique et organisé un transfert de compétence de l'État à l'Oniam en matière de réparation des dommages postvaccinaux.

Après la publication du décret d'application n° 2005-1768 du 30 décembre 2005, le nouveau dispositif est entré en vigueur à compter du 1^{er} janvier 2006. Les demandes d'indemnisation sont dorénavant instruites par l'Oniam et soumises à l'examen d'une commission d'indemnisation présidée par le président de l'Office. Outre un vice-président membre du Conseil d'État, la commission est composée du directeur général de la santé ou son représentant, du directeur général de l'Afssaps ou son représentant, du président du Haut Conseil de la santé publique ou son représentant et de trois médecins (art. R. 3111-25 du CSP). Une offre ou décision de rejet sera adressée au demandeur par le directeur de l'Office. Toutefois, les demandes présentées avant le 1^{er} janvier 2006 donneront lieu, après instruction par l'Oniam, à une décision d'offre ou de rejet du ministre chargé de la santé.

Le contentieux

La mise en œuvre de la procédure de règlement amiable ne s'impose pas aux victimes qui peuvent former un recours contentieux directement. Toutefois, l'administration privilégie, chaque fois qu'il est possible, la voie du règlement amiable. Si cette proposition n'aboutit pas, le tribunal administratif est alors compétent pour instruire les requêtes fondées sur l'article L. 3111-9.

INDEMNISATION (VACCINATIONS NON OBLIGATOIRES)

L'**Oniam**¹ est un établissement public administratif placé sous tutelle du ministre chargé de la santé. Cet établissement a été créé par le décret du 29 avril 2002 en application de l'article L. 1142-22 du code de la santé publique créé par la loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades.

L'Office a une double mission : permettre l'organisation effective du dispositif de règlement amiable des accidents médicaux prévu par la loi et indemniser les victimes.

- Il participe par conséquent à la mise en place des **Commissions régionales de conciliation et d'indemnisation (CRCI)**² et assure la mise à disposition des personnels auprès de ces structures ainsi que leur gestion administrative.
- Il a pour autre mission d'indemniser les victimes d'aléas thérapeutiques entrant dans le champ de la loi.

1. 36, avenue du Général-de-Gaulle, 93175 Bagnole Cedex. N° vert : 08 00 77 98 87. <http://www.oniam.fr>

2. <http://www.commissions-crci.fr>

La ligne « Droits des malades infos » a été chargée par l'Oniam d'informer les victimes sur le dispositif d'indemnisation des CRCI (n° Azur 08 10 51 51 51, du lundi au vendredi de 14 h à 20 h).

Organisation des CRCI

Les Commissions régionales de conciliation et d'indemnisation (CRCI) des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales ont été créées par un décret du 3 mai 2002, en application des articles L. 1142-6 et L. 1143-1 du code de la santé publique. La loi permet la constitution de Commissions interrégionales.

Ces commissions sont présidées par un magistrat de l'ordre administratif ou de l'ordre judiciaire. Ce magistrat peut être placé en position de détachement et être ainsi entièrement dédié au dispositif. Il peut présider plusieurs commissions.

Les commissions sont composées, outre le président, de vingt membres représentant les usagers, les professionnels de santé, les établissements de santé, les assureurs et l'Oniam, ainsi que de personnalités qualifiées.

Les présidents des commissions sont assistés de collaborateurs juristes et administratifs, qui forment le secrétariat de la commission. Les commissions n'ayant pas la personnalité juridique, les personnels sont mis à la disposition des commissions par l'Oniam.

Les moyens permanents des commissions, notamment les présidents et leur secrétariat, sont regroupés sur quatre pôles interrégionaux :

- **Bagnolet** (Seine-Saint-Denis) pour les régions Île-de-France, Centre, Pays de la Loire, Bretagne, Basse-Normandie, Haute-Normandie, Picardie, Nord-Pas-de-Calais, La Réunion, Guyane ;
- **Lyon** pour les régions Bourgogne, Rhône-Alpes, Provence-Alpes-Côte d'Azur, Languedoc-Roussillon, Auvergne, Corse ;
- **Bordeaux** pour les régions Aquitaine, Midi-Pyrénées, Limousin, Poitou-Charentes ;
- **Nancy** pour les régions Lorraine, Alsace, Champagne-Ardenne, Franche-Comté.

Les réunions des Commissions se tiennent généralement dans les Directions régionales des affaires sanitaires et sociales (Drass). Ce sont donc les présidents et leurs collaborateurs qui se déplacent dans les régions afin de tenir les réunions. Les dossiers doivent cependant être envoyés aux adresses des pôles interrégionaux.

Les missions des CRCI

- **Favoriser la résolution des conflits par la conciliation.** Les commissions, directement ou en désignant un médiateur, peuvent organiser des conciliations destinées à résoudre les conflits entre usagers et professionnels de santé. Cette fonction de la commission se substitue aux anciennes commissions de conciliation installées dans les établissements de santé.

■ **Permettre l'indemnisation des victimes d'accidents médicaux** dont le préjudice présente un degré de gravité supérieur à un seuil fixé par le décret du 4 avril 2003.

Qu'il y ait faute ou absence de faute, toutes les victimes d'un accident médical grave, qu'il ait pour origine un acte de prévention, un acte de diagnostic ou un acte thérapeutique, peuvent bénéficier de ce dispositif à condition que l'acte en question ait été réalisé à compter du 5 septembre 2001.

LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE³

OBJECTIFS DE LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Dans le cadre des maladies infectieuses, la surveillance épidémiologique a pour but :

■ **de mesurer l'incidence et la mortalité d'une maladie et de décrire la dynamique de sa diffusion dans le temps et l'espace.** Elle permet également de connaître les caractéristiques des sujets atteints, en termes par exemple d'âge, de sexe, de présence de facteurs prédisposants, de profession. *L'épidémiologie descriptive* constitue le préalable à toute analyse épidémiologique plus approfondie ;

■ **de disposer en continu d'informations permettant de détecter une épidémie.** Les données épidémiologiques permettent de confirmer le diagnostic d'épidémie, d'en apprécier l'ampleur et l'extension ainsi que l'impact sanitaire ;

■ **d'accroître les connaissances sur les facteurs de risque des maladies.** Une description correcte des modalités de survenue de la maladie permet de générer des hypothèses sur les facteurs de risque de la maladie qui peuvent être explorées par les techniques de *l'épidémiologie analytique* (enquête cas-témoins ou de cohorte). Les conclusions de ces études sont utiles au choix des actions de prévention les plus efficaces et les plus efficientes. À l'occasion de phénomènes épidémiques, ces mêmes techniques sont utilisées pour identifier l'origine de l'épidémie afin de mettre en place le plus rapidement possible des mesures de contrôle au niveau de la source de contamination ou des sujets susceptibles d'être atteints ;

■ **de mesurer l'impact de mesures de prévention et de contrôle** et d'adapter leurs modalités de mise en œuvre.

LES MODALITÉS DE LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Longtemps assimilée à la déclaration obligatoire qui en constituait le principal pilier, la surveillance épidémiologique a vu ses modalités se diversifier, pour mieux prendre en compte les caractéristiques spécifiques de chaque maladie à surveiller (essentiellement fréquence et gravité) ainsi que les modalités de leur

3. D'après Drucker J., Lévy-Bruhl D. Stratégies vaccinales et santé publique. *Virologie* 1998 ; 2 (n° spécial).

diagnostic et de leur prise en charge (essentiellement diagnostic clinique ou biologique, maladie vue en ville ou à l'hôpital). Ainsi, en France, la surveillance épidémiologique repose actuellement sur plusieurs sources d'information, une même maladie pouvant être surveillée par plusieurs systèmes, ce qui facilite l'évaluation de la performance de chacun des systèmes.

■ **La déclaration obligatoire (DO).** Elle concerne les maladies justiciables de mesures de contrôle au niveau international, national ou local. Actuellement, vingt-six maladies sont incluses dans la liste des maladies devant être déclarées aux médecins inspecteurs de santé publique (Misp) des Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (Ddass). Depuis 1996, l'InVS s'est vu confier par la Direction générale de la santé la gestion opérationnelle du dispositif national de surveillance des maladies à DO.

■ **Les réseaux de médecins « Sentinelles ».** Il s'agit essentiellement du réseau Sentinelles, qui s'appuie sur environ cinq cents médecins généralistes communiquant chaque semaine à travers un réseau télématique le nombre de cas concernant sept maladies infectieuses qu'ils ont diagnostiquées dans leur clientèle.

■ **Les réseaux de laboratoires de microbiologie.** Il s'agit de réseaux de laboratoires de virologie ou de bactériologie, publics et privés, qui fournissent de manière volontaire et régulière des informations sur les micro-organismes identifiés ou les sérologies positives réalisées lors de leurs activités. Ils peuvent être généralistes, s'intéressant à plusieurs virus ou bactéries, ou spécialisés, s'intéressant à un agent pathogène précis. Mis en place pour les plus anciens par la cellule épidémiologie du Laboratoire national de la santé, ils sont actuellement gérés par l'InVS.

■ **Les Centres nationaux de référence (CNR)** (voir la liste en Annexe 4). Il s'agit le plus souvent de laboratoires hospitalo-universitaires ou de recherche. Ils sont généralement spécialisés pour un agent pathogène précis. Leur mission est multiple : contribution à la surveillance épidémiologique, alerte par l'identification de cas groupés liés à un agent unique, expertise par l'étude fine des souches et les activités de typage, surveillance des résistances aux antimicrobiens, conseils pour les techniques de diagnostic...

■ **Les déclarations obligatoires des causes de décès,** analysées par le service CépiDc de l'Inserm (anciennement Inserm SC 8), constituent une autre source intéressante de données de surveillance.

LES SPÉCIFICITÉS DE LA SURVEILLANCE DES MALADIES ÉVITABLES PAR VACCINATION

Les différentes fonctions de l'épidémiologie peuvent être illustrées dans le cadre des maladies évitables par vaccination. C'est cependant l'épidémiologie descriptive qui est essentielle dans le processus de gestion des programmes de vaccination. Les données de surveillance épidémiologique sont indispensables, au moment de la mise sur le marché de nouveaux vaccins, pour décider de la pertinence et des modalités les plus adaptées de leur intégration dans le calendrier vaccinal. Au stade du suivi des programmes de vaccination mis en

œuvre, les données de surveillance épidémiologique permettent de s'assurer de l'efficacité de la vaccination et d'adapter, le cas échéant, le calendrier de vaccination en fonction des résultats observés. À titre d'exemple, la recommandation d'intégrer la vaccination hépatite B dans le calendrier de routine de l'enfant dans tous les pays, y compris ceux où le taux de portage de l'antigène HBs est faible, s'est appuyée sur l'incapacité des stratégies de vaccination ciblées sur des groupes à risque à réduire de manière significative, dans les pays industrialisés, l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite B. De même, la vaccination des adolescentes contre la rubéole a eu un impact limité sur l'incidence des infections rubéoleuses durant la grossesse, ce qui a conduit l'ensemble des pays industrialisés à opter, dans un second temps, pour une stratégie de vaccination généralisée du nourrisson.

LES DIFFÉRENTES MODALITÉS DE SUIVI DES MALADIES ÉVITABLES PAR VACCINATION

Les modalités de suivi des maladies correspondant aux vaccins inclus dans le calendrier vaccinal figurent au **tableau I**. Toutes les maladies pour lesquelles il existe une obligation ou une recommandation de vaccination généralisée font l'objet d'une surveillance épidémiologique permettant d'évaluer l'impact de la mise en œuvre de la politique.

La DO concerne les maladies à prévention vaccinale suivantes : la tuberculose, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, les infections invasives à méningocoque et l'hépatite B aiguë (dont la déclaration obligatoire est effective à partir de février 2003), la rougeole et l'hépatite A en 2005.

Les réseaux de surveillance

La rougeole, les oreillons, les syndromes grippaux (ainsi que la varicelle, non incluse dans le calendrier vaccinal) sont surveillés par le réseau Sentinelles (Unité 707 de l'Inserm). La grippe est également surveillée par le réseau des praticiens participant aux groupements régionaux d'observation de la grippe (Grog).

Les infections rubéoleuses durant la grossesse sont suivies par un réseau de laboratoires de virologie (Renarub). Pour chaque cas identifié, des informations complémentaires sont recueillies auprès du clinicien. Jusqu'en 1996, les complications neurologiques de la rougeole étaient surveillées aussi par un réseau de laboratoires (Renaroug). Depuis janvier 2000, dans le cadre de l'élimination de la poliomyélite, la surveillance de la circulation des entérovirus par des réseaux de laboratoires de virologie a été renforcée et le Réseau de surveillance des entérovirus (RSE) a été mis en place.

Les malades atteints d'une coqueluche et hospitalisés sont suivis par un réseau Sentinelles pédiatrique hospitalier associant cliniciens et bactériologistes (Renacoq).

Les infections invasives à Hib, méningocoque et pneumocoque, sont suivies par un réseau de laboratoires de microbiologie hospitaliers (Epibac).

TABLEAU I

Les modalités de surveillance des « maladies du calendrier vaccinal »

Maladie ou agent	Déclaration obligatoire	Réseau de médecins sentinelles	Réseau de laboratoires sentinelles
Coqueluche			
Diphtérie	■		
Grippe, Syndromes grippaux		■	
<i>Haemophilus influenzae b</i>			■ Méningites, bactériémies
Hépatite B	■		■
Oreillons		■	
Méningocoque	■		■
Pneumocoque			■
Poliomyélite	■		■
Rougeole	■	■	
Rubéole			■ Pendant la grossesse
Tétanos	■		
Tuberculose	■		

NB : En complément, pour toutes les maladies, données de mortalité fournies par le service CépiDc de l'Inserm.

Certaines de ces maladies bénéficient également d'un CNR (voir la liste des CNR en Annexe 4) [tableau I].

L'évolution des outils de surveillance : l'exemple de la rougeole

Les outils utilisés pour la surveillance d'une maladie soumise à un programme de vaccination doivent s'adapter aux modifications de l'épidémiologie de la maladie induites par la vaccination.

La rougeole faisait partie des maladies à déclaration obligatoire jusqu'en 1986. À cette date, il a été décidé de la retirer de la liste, au vu des très faibles performances de cette surveillance : environ 1 000 cas par an étaient notifiés au début des années quatre-vingt, pour une incidence annuelle réelle évaluée à plus de 500 000 cas. Cette décision intervenait dans le contexte de la mise en place du réseau Sentinelles. Cette modalité de surveillance, qui paraissait en effet adaptée au suivi d'une maladie qui restait encore très fréquente, a permis de mesurer l'impact de la vaccination rougeoleuse.

Dans la perspective de l'élimination de la rougeole au niveau européen, de nouvelles modalités de surveillance devront être mises en œuvre. Il sera en effet nécessaire d'identifier, de décrire et d'investiguer tous les cas ou les foyers résiduels afin de comprendre les raisons de la persistance de la circulation virale et de mettre en place des mesures de contrôle efficaces, en termes d'adaptation du calendrier vaccinal ou de modification des stratégies de promotion de la vaccination. Dans ce contexte où la maladie serait devenue rare, le réseau Sentinelles ne serait plus assez sensible et ne permettrait pas de

la rougeole a été créé en 2002. Récemment, en 2004, une surveillance accrue des infections dues au virus de la rougeole a été rétablie avec déclaration des nouveaux cas, suite à une recrudescence des cas observés chez les adultes. Enfin, la rougeole est redevenue en 2005 une maladie à déclaration obligatoire — signalement et notification — (décret n° 2005-162 du 17 février 2005) et la circulaire n° DGS/SD5C/2005/303 du 4 juillet 2005 décrit les procédures de signalement et de notification des cas, qui inclut la confirmation biologique.

Bibliographie

Couverture vaccinale

- **Mesure de la couverture vaccinale en France : bilan des outils et méthodes en l'an 2000.**
InVS. *Enquêtes et études*, février 2001.
http://www.invs.sante.fr/publications/couverture_vaccinale/couverture_vaccinale.pdf
- Bussière E.
La couverture vaccinale des moins de quatre ans.
Solidarité Santé 1997 ; 2 : 118-25.
- Bussière E.
Principaux indicateurs issus des certificats de santé.
Drees, coll. « Statistiques », n° 17, décembre 2000.
<http://www.sante.gouv.fr/hm/publication/index.htm>
- Denis F.
La vaccination contre l'hépatite B en France : enquête sur la couverture vaccinales en 2002.
Bull Acad Natl Med 2004 ; 188 : 115-23.
- Guérin N, Jestin C.
Évaluation de la couverture vaccinale des jeunes enfants en France. Résultats d'enquêtes et analyse méthodologique.
Pédiatrie 1990 ; 45 : 207-12.
- Guérin N, Nicolas L, Aufrère A.
Impact des recommandations sur la couverture vaccinale contre l'hépatite B.
Bull Epidemiol Hebd 1996 ; 27 : 119-20.
- Guignon N, Badeyan G.
La santé des enfants de 6 ans à travers les bilans de santé scolaire.
Drees. *Études et résultats*, janvier 2002, n° 155.
<http://www.sante.gouv.fr/hm/publication/index.htm>
- Jestin C.
Obligatoires ou recommandées, les vaccinations sont-elles bien pratiquées en France ?
Solidarité Santé – Études statistiques 1990 ; 3-4 : 19-33.
- **Surveillance épidémiologique**
- **Code de la santé publique : décret n° 99-363 du 6 mai 1999 fixant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire et modifiant le code de la santé publique (troisième partie : Décrets). Articles D.11-1 et D.11-2, complétés par les décrets n° 2001-910 du 5 octobre 2001 et n° 2002-1089 du 7 août 2002.**
- **Rougeole : déclaration obligatoire et nouvelles mesures vaccinales.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 41-42 : 205-12.
- **Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.**
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- Brown DWG, Ramsay MEB, Richards AF, Miller E.
Salivary diagnosis of measles : a study notifies cases in the United Kingdom, 1991-1993.
BMJ 1994 ; 308 : 1015-7.
- Drucker J, Lévy-Bruhl D.
Stratégies vaccinales et santé publique.
Virologie 1998 ; 2 (n° spécial).
- **Effets indésirables**
- Duclos P.
La surveillance des effets secondaires des vaccins après leur commercialisation.
Rev Epidém et Sante publ 1994 ; 42 : 425-33.

Savoir instaurer un dialogue sur la vaccination

Avant de pratiquer une vaccination, les professionnels de santé ont à répondre aux questions que se posent les personnes et à leur apporter une information claire et appropriée sur la nature de l'acte réalisé, son opportunité, ses avantages et ses inconvénients et, le cas échéant, les conséquences d'un éventuel refus.

Mais, souvent, informer ne suffit pas. La personne doit pouvoir exprimer et comprendre ses propres craintes afin de prendre sa décision en toute connaissance de cause. Le professionnel de santé doit alors l'aider à analyser ses préjugés et ses appréhensions, et l'accompagner dans le choix d'une solution.

UNE OPINION TOUJOURS FAVORABLE À LA VACCINATION ?

Plusieurs enquêtes mettent en évidence les écarts qui existent entre les opinions, les attitudes et les comportements, tant au niveau de la population générale qu'au niveau des professionnels de santé.

POPULATION GÉNÉRALE

Le *Baromètre santé 2000* indique que la grande majorité de la population (92 %) garde une opinion favorable à la vaccination (44 % « très favorables », et 48 % « plutôt favorables »).

Dans le même temps, des réserves, voire des doutes sur l'efficacité ou la sécurité des vaccins sont exprimés par certains. Une autre enquête, réalisée en 2004 auprès d'un échantillon national représentatif de la population âgée de 18 ans et plus¹, demande aux personnes d'exprimer leur opinion, en leur proposant différentes affirmations.

Si une proportion très élevée (92 %) est en accord avec l'affirmation selon laquelle « *les vaccins sont donnés aux enfants pour les protéger des maladies graves* », 10 % n'approuvent pas celle selon laquelle « *les vaccins sont testés pour s'assurer qu'ils sont sans risque* » et 17 % ne sont pas en accord avec la déclaration selon laquelle « *un vaccin dangereux serait identifié comme tel lors des essais cliniques* ».

55 % approuvent l'idée qu'« *il est très angoissant de se faire vacciner avec un nouveau vaccin, même s'il a été soigneusement testé* » et 38 % estiment qu'« *en se faisant vacciner, il est possible d'attraper une forme grave de la maladie contre laquelle le vaccin est censé protéger* ».

Enfin, 22 % expriment des doutes sur l'efficacité des mesures de sécurité employées dans la fabrication des vaccins et 40 % déclarent « *ne pas savoir comment marche un vaccin* ». De nombreuses personnes n'ont pas d'opinion sur la réponse, ce qui témoigne de leurs incertitudes à ce sujet.

Les résultats du *Baromètre santé 2000* indiquent que 8 % de la population déclarent être défavorables à la vaccination, parmi lesquels certains groupes sont sur-représentés : les personnes âgées (17 % sont défavorables chez les 70-75 ans, *versus* 5 % chez les 15-19 ans), les personnes qui s'estiment être mal informées (12 %) et celles qui expriment des craintes sur les risques liés à la vaccination (17 %). Ces catégories de personnes sont aussi plus nombreuses à penser que « *les médicaments sont des drogues* », à recourir à l'homéopathie ou à l'acupuncture ou à n'avoir consulté aucun médecin généraliste dans l'année.

Parmi les personnes défavorables à la vaccination (8 % de la population générale), 22 % sont défavorables à toutes les vaccinations (soit moins de 2 % de la population générale), 18 % ne peuvent préciser les vaccinations auxquelles elles sont défavorables et le plus grand nombre est défavorable à certains vaccins (grippe : 24 %, hépatite B : 27 %, BCG : 9 %, rougeole-oreillons-rubéole : 5 %, diphtérie-tétanos-polio : 2 %).

Lorsqu'on interroge la population adulte sur la dernière vaccination pratiquée au cours des dix dernières années, 91 % déclarent s'être fait vacciner contre au moins une maladie. Ce pourcentage évolue en fonction de l'âge, des vaccins concernés, mais aussi en fonction du sentiment d'être bien informé sur les vaccinations et du fait d'avoir consulté son médecin généraliste au moins une fois dans l'année.

On observe également des différences dans la couverture vaccinale en fonction des zones géographiques, avec des taux plus faibles de couverture vaccinale dans les départements du Sud de la France.

Quant à la décision de se faire vacciner, dans un cas sur deux, c'est la personne elle-même qui effectue la démarche ; le médecin est également

1. Étude Canvac sur la perception de la vaccination auprès d'un échantillon représentatif de 957 personnes. Enquête BVA, septembre 2004, non publiée.

cité par 42 % des personnes enquêtées, en référence à la fois au médecin de famille et au médecin du travail.

PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Du côté des professionnels de santé, le *Baromètre santé médecins/pharmaciens 2003* indique que les médecins généralistes, tout comme les pharmaciens, sont très majoritairement favorables à la vaccination (97 % des médecins et 97 % des pharmaciens). Cependant, depuis dix ans, les opinions « très favorables » diminuent (75,5 % des médecins en 2003, contre 85 % en 1994, soit près de 10 % en moins). Ce niveau de confiance modéré concerne également les pharmaciens (56 % d'opinions « très favorables » à la vaccination).

Dans une étude de 2005 auprès d'un échantillon représentatif de 400 médecins généralistes et pédiatres², une majorité d'entre eux (58 %) déclare se poser des questions sur l'opportunité de certains vaccins donnés aux enfants et 31 % font part de craintes par rapport à la sécurité de ceux-ci.

L'interprétation de ces données montre donc une réalité complexe. Si l'adhésion de la population à la vaccination reste globalement bonne, plusieurs témoins nous indiquent que s'installe depuis une dizaine d'années, à bas bruit, un questionnement autour de la politique vaccinale. Pour certains auteurs, c'est à travers une moins bonne crédibilité accordée à la vaccination hépatite B chez les médecins et le grand public que l'ensemble du geste vaccinal serait progressivement remis en cause et que s'installerait une certaine fragilisation des certitudes vis-à-vis de la vaccination en général et de certains vaccins en particulier.

La confiance systématique accordée à la vaccination apparaît diminuée, aussi bien du côté de la population que des professionnels de santé ; une démarche d'information et d'éducation mieux adaptée au contexte actuel est donc à promouvoir, afin de consolider cette pratique de prévention irremplaçable.

PRENDRE EN COMPTE LES RÉTICENCES DES PERSONNES

À la différence d'une prise en charge dans le cadre d'une maladie chronique, le geste vaccinal se situe dans une démarche de soins plus ponctuelle. L'expression des réticences des individus, comme leur perception par les médecins, peuvent être, pour cette raison, plus difficiles à discerner et à comprendre. Or ces réticences peuvent conduire la personne à éviter le geste vaccinal.

Une enquête qualitative réalisée en 2001 auprès d'un échantillon national représentatif du grand public³ met en évidence des réticences face à la vaccination. Parmi les plus fréquentes, on rencontre les opinions suivantes :

2. Étude sur la vaccination des enfants auprès des médecins généralistes et des pédiatres. Enquête BVA, février 2005, non publiée.

3. Post-test réalisé par Ipsos sur le *Guide du calendrier vaccinal des adolescents et adultes* édité par l'Inpes, 2001, non publié.

- « Je suis contre la vaccination parce que :
- Je pense que la maladie n'est pas grave...
 - Je pense que la maladie est très rare...
 - Je pense que j'ai peu de risques d'avoir cette maladie...
 - Je n'aime pas les piqûres...
 - J'ai peur d'avoir mal au moment de l'injection...
 - J'ai peur d'avoir de la fièvre, une douleur ou d'autres réactions après la vaccination...
 - J'ai peur que le vaccin déclenche la maladie...
 - Je pense que la vaccination ne sert à rien...
 - Je pense que les vaccins empêchent le corps de se défendre tout seul contre les maladies...
 - Je pense que la vaccination, ce n'est pas naturel...
 - Je ne penserai pas à faire tous les rappels...
 - Je connais quelqu'un qui a été gravement malade à cause d'un vaccin... »

Le geste de la vaccination peut être source d'anxiété pour toute personne, qu'il s'agisse d'un enfant, d'un adolescent ou d'un adulte. Face à l'anxiété, les arguments rationnels ont peu de poids. Il est important de rassurer la personne en lui disant qu'elle n'est pas la seule dans cette situation, de lui permettre d'exprimer ses craintes, de répondre à ses questions et de lui laisser une part d'initiative.

ACCOMPAGNER LE PATIENT AU-DELÀ D'UNE SIMPLE INFORMATION

Lors de ce dialogue, il est essentiel de prendre en compte les représentations ou les savoirs préalables de la personne. Ils risquent en effet de faire obstacle à la compréhension et à l'appropriation d'un savoir nouveau. Il est ainsi opportun :

- de commencer par explorer ce que sait le patient, son point de vue sur la question ;
- de repérer des signes de réticence, dans les propos et/ou les attitudes ;
- de demander quelles sont plus précisément ses préoccupations sur la vaccination ;
- d'utiliser ce qui a été exprimé pour donner des informations, des explications ;
- de lui demander ensuite ce qu'il a compris et s'il lui reste des questions ;
- de reformuler, si besoin, les propos du patient ;
- enfin, de conclure en demandant au patient ce qu'il pense de cet échange et ce qu'il compte en faire.

Au-delà des réticences habituelles (peur des complications, image de la vaccination ou peur de la piqûre...) peuvent exister d'autres craintes, plus ou moins faciles à identifier par le médecin, plus ou moins faciles à exprimer par la personne dans le temps de la consultation. Il peut être alors utile de prendre

le temps nécessaire pour qu'elle puisse les formaliser, afin de communiquer plus largement lors d'une prochaine consultation.

Certaines personnes ne ressentent pas le besoin d'être informées, soit parce qu'elles connaissent déjà le sujet, soit parce qu'elles redoutent ce qu'elles vont entendre. Si la personne ne souhaite vraiment pas en parler, il est préférable de remettre ce dialogue à plus tard.

Par ailleurs, donner à une personne des informations potentiellement effrayantes sur la maladie à laquelle elle s'expose en cas de refus d'un vaccin ne l'aide pas forcément à accepter la vaccination ; cela peut même avoir l'effet opposé, en renforçant ses résistances.

Dans tous les cas, c'est en dialoguant avec la personne qu'il sera possible de comprendre ses réticences et ses motivations et de construire avec elle un projet de prise en charge vaccinale.

Quand certaines personnes, adultes ou adolescents, demeurent indécises ou réticentes face à la vaccination, un document écrit remis par le médecin peut constituer une aide. L'Inpes édite à cette intention un outil intitulé *Vaccination. Ouvrons le dialogue* (voir encadré ci-dessous), dont l'objectif est de faciliter le dialogue et le suivi de l'action éducative. Un livret destiné au patient apporte des éléments de réponse aux questions les plus fréquentes sur la vaccination. Il aborde également le problème des attentes et des réticences face à la vaccination et invite le patient à s'exprimer sur ce sujet et à classer ses arguments par ordre d'importance. Les points ainsi abordés seront repris avec le médecin lors d'une prochaine consultation. Cette démarche a pour but d'aider la personne à opter pour la vaccination, tout en respectant ses convictions.

L'outil *Vaccination. Ouvrons le dialogue* comprend un dossier de présentation et quinze livrets destinés aux personnes qui souhaitent en savoir plus ou qui expriment des réticences vis-à-vis du vaccin. Le dossier de présentation est composé de :

- une affiche destinée à interpeller les patients sur leur statut vaccinal ;
- un guide pratique pour le médecin, qui présente la démarche éducative ;
- un livret destiné à être remis par le médecin à son patient.

Une nouvelle version de l'outil *Vaccination. Ouvrons le dialogue* sera disponible auprès de l'Inpes courant 2006. Les textes des documents seront téléchargeables à partir du site <http://www.inpes.sante.fr>

Bibliographie

- Baudier F, Allemand H, Lancry PJ.
Menaces sur la vaccination ?
Rev Epidemiol Sante Publique 2002, 50 : 505-8.
- Baudier F, Balinska MA.
La vaccination : un geste à consolider ?
In : Gautier A. (dir.) *Baromètre santé médecins/ pharmaciens 2003*. Saint-Denis : Inpes (coll. « Baromètres »), 2003 : 84-99.
- Clark CR.
Creating information messages for reducing patient distress during health care procedures.
Patient Educ Couns 1997 ; 30 : 247-55.
- Guagliardo V, Barnier J, Rotily M.
Vaccinations : opinions et pratiques.
In : Guilbert P, Baudier F, Gautier A (dir.) *Baromètre santé 2000*. Volume 2 : *Résultats*. Vanves : CFES (coll. « Baromètres »), 2001 : 55-72.
- Sandrin Berthon B, Aujoulat I, Ottenheim C, Martin F (dir.)
L'éducation pour la santé en médecine générale. De la fonction curative à la fonction éducative.
Vanves : CFES (coll. « Séminaires »), 1997 : 176 p.
- Witte K, Allen M.
A meta-analysis of fear appeals : implications for effective public health campaign.
Health Education and Behavior 2000 ; 27 (5) : 591-615.

Objectifs de l'OMS en Europe

Lors de sa quarante-huitième session, le Comité régional de l'Europe de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a approuvé en septembre 1998 le projet « Santé 21 – La politique de la santé pour tous pour la Région européenne de l'OMS : 21 buts pour le XXI^e siècle ».

L'OBJECTIF N° 7 EST DE FAIRE RECULER LES MALADIES TRANSMISSIBLES

D'ici 2020, il faudrait réduire considérablement l'impact négatif des maladies transmissibles sur la santé grâce à des programmes systématiques visant à éradiquer, éliminer ou endiguer certaines maladies infectieuses ayant une incidence importante sur la santé publique.

En particulier, s'agissant des maladies évitables par vaccination, les objectifs sont les suivants **[tableau 1]** :

ÉLIMINATION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

- Il faudrait éliminer la **poliomyélite** de la Région européenne d'ici 2000 et cette élimination devrait être certifiée dans chaque pays d'ici 2003. De fait, l'éradication de la poliomyélite de la Région a été proclamée le 21 juin 2002.
- Il faudrait éliminer le **tétanos néonatal** de la Région d'ici 2005.
- Il faudrait éliminer la **rougeole autochtone** de la Région d'ici 2007, et cette élimination devrait être certifiée dans chaque pays d'ici 2010.

ENDIGUEMENT DES MALADIES TRANSMISSIBLES

D'ici 2010, tous les pays devraient avoir :

- ramené l'incidence de la **diphtérie** au-dessous de 0,1 pour 100 000 habitants ;
- réduit d'au moins 80 % l'incidence des nouveaux porteurs de virus de l'**hépatite B** en intégrant la vaccination contre l'hépatite B au programme de vaccination infantile ;
- ramené l'incidence de la **coqueluche**, des **oreillons** et des **maladies invasives causées par *Haemophilus influenzae* de type b** au-dessous de 1 pour 100 000 habitants ;
- ramené l'incidence de la **rubéole congénitale** au-dessous de 1 pour 100 000 naissances vivantes.

TABLEAU I

Objectifs de maîtrise des maladies évitables par vaccination pour la Région européenne de l'OMS, fixés en 1998

Maladie	Objectif	Echéance fixée en 1998
Poliomyélite	Élimination	2000
Tétanos néonatal	Élimination	2005
Coqueluche	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas / 100 000 habitants	2010
Diphtérie	Réduction de l'incidence à moins de 0,1 cas / 100 000 habitants	2010
<i>Haemophilus influenzae</i> type b (infections invasives)	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas / 100 000 habitants	2010
Hépatite B	Réduction de l'incidence des nouveaux porteurs chroniques de 80 %	2010
Oreillons	Réduction de l'incidence à moins de 1 cas pour 100 000 naissances vivantes	2010
Rougeole	Interruption de la transmission de la rougeole autochtone	2010
Rubéole	Réduction de l'incidence des infections rubéoleuses congénitales à moins de 1 cas pour 100 000 naissances vivantes	2010

STRATÉGIES PROPOSÉES POUR LUTTER CONTRE LA ROUGEOLE ET LA RUBÉOLE CONGÉNITALE

- Dans le cadre d'un plan stratégique de lutte contre la rougeole et la rubéole congénitale, l'OMS a formulé des recommandations (EUR/ICP/CMDS 010105) en matière non seulement de vaccination, mais également de stratégies de surveillance adaptées aux niveaux de contrôle atteints dans les pays. En ce qui concerne la rougeole, les données épidémiologiques en France métropolitaine sont en faveur d'une faible circulation virale, avec des risques de flambées localisées dans les groupes de population insuffisamment vaccinés. Ainsi, la France peut être considérée, suivant les critères de l'OMS, comme un pays à niveau de contrôle relativement élevé, mais à risque épidémique, en phase II.

Pour ces pays, l'OMS recommande la stratégie suivante :

■ **Pour la rougeole :**

– Parvenir à une couverture supérieure à 95 % à l'échelle nationale par la vaccination systématique en une dose au minimum.

– Offrir une seconde possibilité de vaccination grâce à des mesures de vaccination systématique ou supplémentaire (campagnes de rattrapage).

– Lorsqu'un pays enregistre une couverture peu élevée, il convient de procéder à des analyses afin d'identifier les raisons de ce déficit et d'élaborer des stratégies spécifiques permettant d'augmenter la couverture vaccinale et de réduire les occasions manquées de vaccination. La mobilisation sociale, de même qu'une réelle communication sur les risques, sont des activités très importantes.

■ **Pour la rubéole :**

– Parvenir à une couverture vaccinale contre la rubéole en une dose supérieure à 90 % chez les femmes en âge de procréer, puis la maintenir.

– Les pays dans lesquels le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est utilisé depuis de nombreuses années dans les programmes de vaccination infantile, mais sans maintien d'une forte couverture vaccinale, devraient évaluer la sensibilité à la rubéole des femmes en âge de procréer et appliquer les mesures nécessaires à la réduction de ce risque.

D'ici 2007, l'élimination de la rougeole devrait être un fait acquis dans tous les États membres.

D'ici 2010, l'élimination de la rougeole devrait être certifiée dans la Région.

La France a adopté ces objectifs.

Bibliographie

- **Strategic plan for measles and congenital rubella infection in the European Region of WHO.**
<http://www.euro.who.int : documents/e81567.pdf>
 - Ministère de la Santé et des Solidarités.
Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010.
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf
 - WHO/Europe.
Vaccine-preventable Diseases and Immunization Programme. Programme Report and Future Initiatives 2001-2005.
-

Calendriers vaccinaux dans le monde

L'Organisation mondiale de la santé recommande le calendrier de vaccination suivant pour les enfants :

TABLEAU I

Calendrier de vaccination des enfants recommandé par l'OMS, programme élargi de vaccination

Âge	Vaccins	Vaccin Hépatite B ¹	
		Schéma A	Schéma B
Naissance	BCG, VPO 0	HB 1	
6 semaines	DTC 1, VPO 1, Hib 1	HB 2	HB 1
10 semaines	DTC 2, VPO 2, Hib 2		HB 2
14 semaines	DTC 3, VPO 3, Hib 3	HB 3	HB 3
9 mois	Rougeole, Fièvre jaune ²		

Source : OMS/EPI/GEN/95.3

VPO : vaccin poliomyélitique oral

DTC : vaccin associé diphtérie-tétanos-coqueluche

HB : vaccin contre l'hépatite B

Hib : vaccin contre les infections à *Haemophilus influenzae* de type b

1. Le schéma A est recommandé dans les pays où la transmission périnatale du virus de l'hépatite B est très répandue (exemple : l'Asie du Sud-Est). Le schéma B est utilisé dans les pays où la transmission périnatale du virus est moins fréquente (exemple : l'Afrique subsaharienne).

2. Dans les pays à risque de fièvre jaune.

Ce schéma minimum de vaccination est adopté par tous les pays en développement.

Dans les pays industrialisés, il existe des variations au sein de ce calendrier de base, puisque d'autres vaccins sont disponibles et que la situation épidémiologique est différente. Nous ferons ici un simple rappel des calendriers utilisés dans quelques pays de l'Union européenne — la Suisse, les États-Unis et le Canada — à partir des données du site OMS¹ consultées en septembre 2005, en précisant que, comme en France, ces calendriers font l'objet de modifications fréquentes [tableau II].

Bibliographie

- **Recommended Childhood Immunization Schedule-United States, 2005.**
Morb Mort Wkly Rep 2005 ; 53 : Q1-Q3.
- Guérin N, Roure C.
Calendriers vaccinaux dans les pays de l'Union européenne.
Eurosurveillance 1995 ; 0 : 5-6.
- National Advisory Committee on Immunization (NACI).
Recommended Immunization Schedule for Infants, Children and Youth, March 16, 2005.
http://www.phac-aspc.gc.ca/naci-ccni/is-si/recimmsche-icy_e.html
- OMS-Région européenne (site Internet).
The Computerized Information System for Infectious Diseases.
<http://cisid.who.dk/VIP/Imm/>
- WHO.
Vaccine Preventable Diseases Monitoring System 2005. Global Summary, Country Profile Selection Centre.
http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/CountryProfileResult.cfm

1. http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/CountryProfileResult.cfm

TABLEAU II

Calendriers de vaccination des enfants, pratiqués dans certains pays industrialisés

Pays	BCG	DT	C (accellulaire ou corps bactériens) ¹
Allemagne	Naissance (enfants à risque)	2, 3, 4, 11-14 mois, 5-6 ² , 9-17 ans ³ , puis tous les 10 ans ³	2, 3, 4, 11-14 mois, 9-17 ans
Autriche ⁵	Naissance (enfants à risque)	3, 4, 5, 16-18 mois, 6-7, 14 ans	3, 4, 5, 16-18 mois
Belgique ⁶		2, 3, 4, 13-18 mois	2, 3, 4, 13-18 mois 5-7 ans
Danemark		3, 5, 12 mois, 5 ans	3, 5, 12 mois 5 ans
Espagne ⁶		2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6, 14-16 ans ³ , puis tous les 10 ans ³	2, 4, 6, 15-18 mois
Finlande	Naissance	3, 4, 5, 20-24 mois, 11-13 ans ³ , puis tous les 10 ans ³	3, 4, 5, 20-24 mois
France	Naissance (enfants à risque), 6 ans	2, 3, 4, 18 mois, 6, 11, 16-18 ans, puis tous les 10 ans ³	2, 3, 4, 18 mois, 11 ans
Grèce	6 ans	2, 4, 6, 18 mois, 14-16 ans	2, 4, 6, 18 mois, 4 ans ⁴
Irlande ⁶	Naissance, 1 mois	2, 4, 6 mois, 5, 11-14 ans ³	2, 4, 6 mois, 4-5 ans
Italie		3, 5, 11-12 mois, 11-16 ans ³	2, 4, 6, 18 mois
Luxembourg		2, 4, 6, 12 mois, 11-16 ans ³ , puis tous les 10 ans ³	2, 4, 6, 12 mois
Pays-Bas ⁶	6 mois (enfants à risque)	2, 3, 4, 11 mois, 4, 9 ans	2, 3, 4, 11 mois, 4 ans
Portugal	Naissance	2, 4, 6, 18 mois, 5, 10-13 ans ³ , puis tous les 10 ans	2, 4, 6, 18 mois ⁴
Royaume-Uni ⁶	Naissance (enfants à risque), 10-14 ans	2, 3, 4 mois, 3-5, 13-18 ans ³	2, 3, 4 mois, 3-5 ans
Suède	6 mois (enfants à risque)	3, 5, 12 mois, 10 ans	3, 5, 12 mois
Suisse	Naissance (enfants à risque)	2, 4, 6, 15-24 mois, 4-7, 11-15 ans ³	2, 4, 6, 15 mois, 4-7 ans
États-Unis ^{5, 6, 8, 9}		2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6, 11-18 ans ³	2, 4, 6, 12-18 mois, 4-6 ans
Canada ^{5, 6, 8, 9}		2, 4, 6, 18 mois, 4-6, 14-16 ans ³	2, 4, 6, 18 mois, 4-6 ans

1. Vaccin coquelucheux : **accellulaire (en gras)**, à corps bactériens entiers (en maigre).

2. Vaccin polio : **injectable (inactivé) (en gras)**, oral (en maigre).

3. De préférence dT, c'est-à-dire sous-dosé en anatoxine diphtérique pour les adultes.

4. Vaccin coquelucheux accellulaire ou à corps bactériens entiers; vaccin poliomyélitique atténué ou inactivé.

5. Une vaccination avec le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué à 2, 4, 6, 12-15 mois est proposée en Autriche, au Canada et aux États-Unis.

6. Une vaccination avec le vaccin méningococcique C conjugué est proposée à :

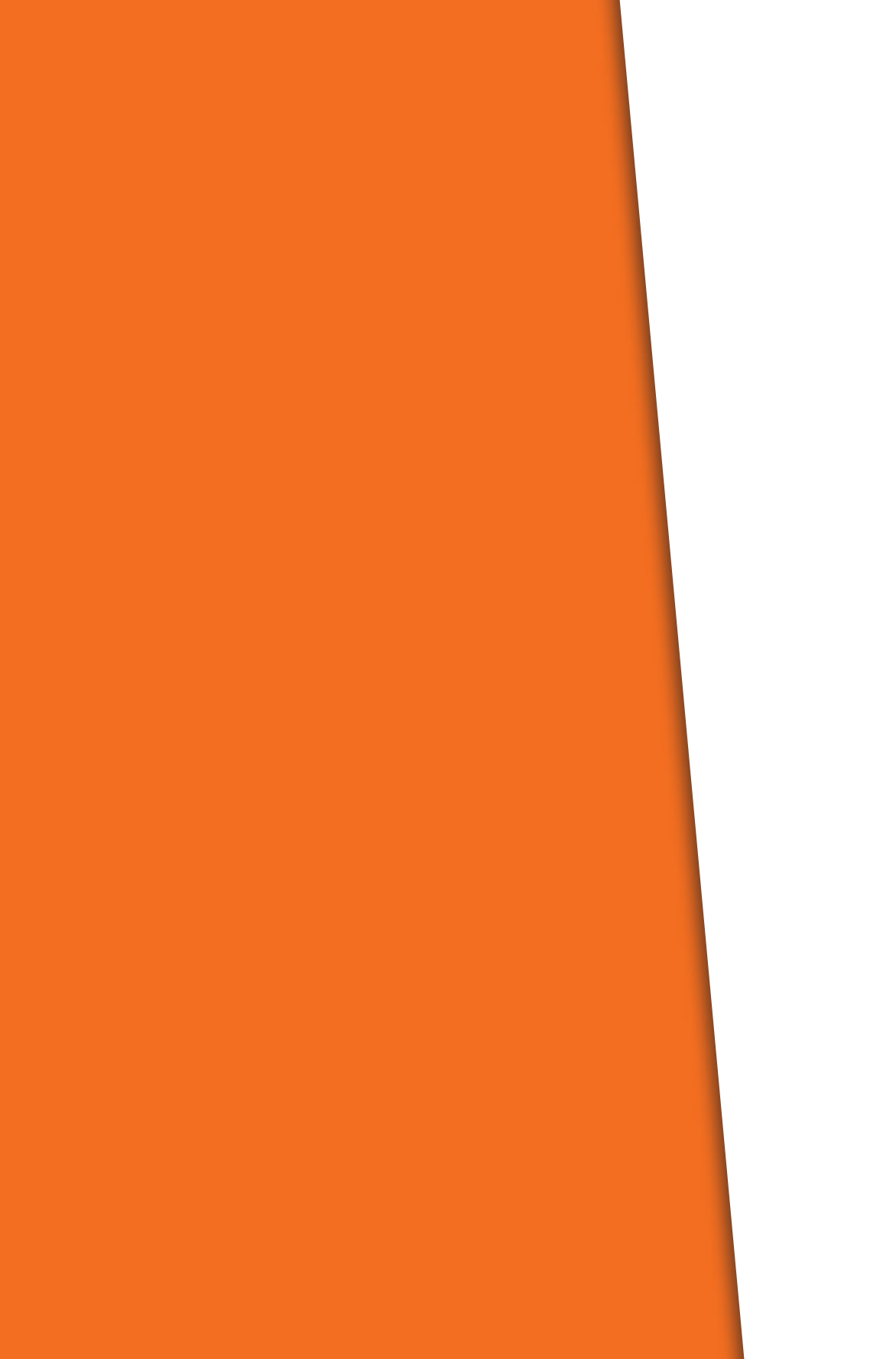
- 2, 4, 6 mois au Canada, en Espagne, en Irlande et au Royaume-Uni,
- 12-13 mois en Belgique,
- 14 mois aux Pays-Bas.

	Polio (inactivé ou oral) ²	Rougeole- Oreillons- Rubéole	<i>Haemophilus influenzae b</i>	Hépatite B	
				Nourrissons	Adolescents (3 doses)
	2, 3, 4, 11-14 mois, 9-17 ans	11-14 mois, 15-23 mois	2, 3, 4, 11-14 mois	2, 3, 4, 11-14 mois	
	3, 4, 5, 16-18 mois, 7, 14 ans	14 mois, 12 ans	3, 4, 5, 14-18 mois	3, 4, 5 mois, 2 ans	
	2, 3, 5, 13-18 mois, 5-7 ans	12-18 mois, 12-13 ans	2, 3, 4, 13-18 mois		10-13 ans
	3, 5, 12 mois, 4 ans	15 mois, 12 ans	3, 5, 12 mois		
	2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6 ans	12-15 mois, 3-6 ans	2, 4, 6, 15-18 mois	0, 2, 6 mois ⁷	12 ans ⁷
	6, 12, 20-24 mois, 6-7 ans	14-18 mois, 6 ans	4, 6, 14-18 mois		
	2, 3, 4, 18 mois, 6, 11, 16-18 ans, puis tous les 10 ans	12, < 24 mois	2, 3, 4, 15 mois	2, 4, 12 mois	Rattrapage 12 ans
	2, 4, 6, 18 mois, 4 ans ⁴	15 mois, 4-6 ans	2, 4, 6, 12-15 mois	0, 2-4, 6-18 mois	
	2, 4, 6 mois, 4-5 ans	12-15 mois, 4-5 ans	2, 4, 6 mois		
	3, 5, 11-12 mois, 3 ans	12-15 mois, 5-6 ans	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois	
	2, 4, 6, 11-12 mois, 5-7 ans, 12-15 ans	15 mois, 5 ans	2, 4, 6, 12 mois	1, 4, 12 mois	Rattrapage 12-15 ans
	2, 3, 4, 11 mois, 4, 9 ans	14 mois, 9 ans	3, 4, 5, 11 mois	2, 4, 11 mois	
	2, 4, 6 mois, 5-6 ans ⁴	15 mois, 5-6 ans	2, 4, 6, 15-18 mois	0, 2, 6 mois	Rattrapage 11-13 ans
	2, 3, 4 mois, 3-5, 13-18 ans	12-15 mois, 3-5 ans	2, 3, 4 mois		
	3, 5, 12 mois, 5 ans	18 mois, 12 ans	3, 5, 12 mois		
	2, 4, 6, 15-24 mois, 4-7 ans	12, 15-24 mois	2, 4, 6, 15-24 mois,		11-15 ans
	2, 4, 6-18 mois, 4-6 ans	12-15 mois, 4-6 ans	2, 4, 6, 12-15 mois	0-2, 1-4, 6-18 mois	
	2, 4, 6, 18 mois, 4-6 ans	12, 18 mois	2, 4, 6, 18 mois	0-1-6 mois ⁷	9-13 ans ⁷

7. À la naissance ou à l'adolescence, selon la politique provinciale.

8. Une vaccination contre la varicelle entre 12 et 18 mois aux États-Unis et au Canada.

9. Une vaccination antigrippale est recommandée chaque année à partir de 6 mois au Canada et aux États-Unis.



LES DIFFÉRENTES VACCINATIONS

- 125 | **La vaccination contre le choléra**
- 130 | **La vaccination contre la coqueluche**
- 138 | **La vaccination contre la diphtérie**
- 144 | **La vaccination contre l'encéphalite à tiques**
- 149 | **La vaccination contre l'encéphalite japonaise**
- 155 | **La vaccination contre la fièvre jaune**
- 162 | **La vaccination contre la grippe**
- 170 | **La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b**
- 176 | **La vaccination contre l'hépatite A**
- 183 | **La vaccination contre l'hépatite B**
- 196 | **La vaccination contre la leptospirose**
- 200 | **La vaccination contre les infections invasives à méningocoque**
- 209 | **La vaccination contre les oreillons**
- 215 | **La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque**
- 224 | **La vaccination contre la poliomyélite**
- 232 | **La vaccination contre la rage**
- 242 | **La vaccination contre la rougeole**
- 251 | **La vaccination contre la rubéole**
- 260 | **La vaccination triple rougeole-oreillons-rubéole**
- 267 | **La vaccination contre le tétanos**
- 273 | **La vaccination par le BCG et tests tuberculiques**
- 280 | **La vaccination contre la typhoïde**
- 284 | **La vaccination contre la varicelle**
- 289 | **Perspectives vaccinales**

La vaccination contre le choléra

Le choléra est une maladie infectieuse aiguë strictement humaine, due aux souches de *Vibrio cholerae* du sérogroupe O1 ou O139, qui produisent une puissante entérotoxine thermolabile. Cette toxine cholérique provoque une diarrhée aqueuse profuse entraînant une déshydratation dont l'intensité conditionne le pronostic vital.

Maladie du péril fécal, le choléra reste un problème de santé publique majeur dans de nombreuses régions du monde, surtout pour les populations vivant dans la misère et le sous-développement. Pourtant cette maladie, que l'on sait traiter par simple réhydratation et prévenir efficacement par l'hygiène, devrait appartenir au passé.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Vibrio cholerae est absorbé par voie orale avec de l'eau ou des aliments contaminés. Sa grande mobilité lui permet de franchir rapidement l'estomac et d'échapper à la destruction par l'acide chlorhydrique. Grâce à des *pili*, il se fixe aux cellules de la muqueuse intestinale, se multiplie rapidement et colonise la partie proximale de l'intestin grêle en quelques heures. La gravité de la maladie est liée à la rapidité et à l'intensité de la déshydratation. Selon Léon Lapeyssonie, « une diarrhée suivie de vomissements qui tue un adulte en quelques heures est presque toujours un choléra ». Après une incubation

silencieuse de quelques heures à quatre jours, la maladie est annoncée brutalement par des douleurs abdominales et des crampes musculaires. L'apparition de la diarrhée liquide accompagnée de vomissements marque la phase d'état. Les selles sont afécales, d'aspect « eau de riz ». Dans les formes sévères, le malade peut perdre jusqu'à 30 litres d'eau par 24 heures ; sans traitement, la déshydratation entraîne la mort par collapsus en deux ou trois jours.

Rappel épidémiologique et surveillance

La septième pandémie de choléra, due à *Vibrio cholerae* biotype El Tor séro groupe O1 (sérotypes Inaba, Ogawa), est apparue en 1961 aux îles Célèbes, a atteint l'Afrique en 1970 et l'Amérique du Sud en 1991. En 2004, des cas de choléra ont été signalés dans toutes les parties du monde ; au total, 56 pays ont officiellement déclaré à l'OMS 101 383 cas et 2 345 décès (95 560 cas dans 31 pays africains). En août 2005, on observe encore une situation épidémique au Sénégal, au Burkina-Faso, en Guinée, en Guinée-Bissau, au Niger, en Mauritanie, au Libéria.

La transmission est directe et manuportée de personne à personne, ou indirecte, se faisant par l'eau ou les aliments souillés.

Pour un voyageur séjournant dans un des foyers où le choléra est endémique, la probabilité de contracter le choléra est évaluée à moins de 1 pour 100 000, la létalité n'excédant pas 2 %. En France métropolitaine, 5 à 10 cas de choléra sont déclarés chaque année, presque toujours importés de pays endémiques.

Critères de déclaration des cas

Le choléra est une maladie soumise au Règlement sanitaire international et fait l'objet d'une déclaration obligatoire. Les critères sont cliniques et bactériologiques :

- **Définition du cas clinique** : pour l'OMS, il y a suspicion de choléra quand :
 - chez un malade âgé de plus de 5 ans, un épisode de diarrhée aqueuse (généralement accompagné de vomissements) provoque une déshydratation sévère ;
 - un malade âgé de plus de 2 ans souffre d'une diarrhée aqueuse aiguë dans une région où sévit une flambée de choléra.
- **Définition du cas confirmé** : toute diarrhée avec isolement de *Vibrio cholerae* du séro groupe O1 ou O139.

Centre de référence

Centre national de référence des vibrions et du choléra : Institut Pasteur, Unité du choléra et des vibrions, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15. Tout isolat de *Vibrio cholerae* O1 ou non-O1 doit y être envoyé.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Le vaccin disponible est produit par SBL Vaccins AB (Stockholm) sous le nom de Dukoral®. Il est constitué de *Vibrio cholerae* O1 (biotype classique et El Tor, sérotypes Inaba et Ogawa) tués par la chaleur ou par le formol, et de la sous-unité B de la toxine cholérique obtenue par recombinaison génétique (vaccin WC/rBS pour Whole cell/recombinant B subunit).

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

La vaccination consiste en l'administration *per os* de deux doses (adultes et enfants âgés de 6 ans et plus) ou trois doses de vaccin (enfants de 2 à 6 ans) à au moins huit jours d'intervalle.

Le vaccin doit être mélangé avec les granulés effervescents fournis et dissous dans de l'eau pour former une solution de bicarbonate de sodium à 2,5 %, la sous-unité B étant rapidement dénaturée par l'acidité gastrique.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé. Une fois les granulés effervescents dissous dans l'eau et le vaccin en suspension ajouté, le mélange doit être bu dans les deux heures qui suivent.

Politique vaccinale, recommandations

Dès 1973, l'OMS a demandé que la vaccination contre le choléra ne soit plus exigée d'aucun voyageur.

Le vaccin Dukoral® est disponible en pharmacie. Sa prescription n'est habituellement pas justifiée pour les voyageurs chez lesquels le respect des mesures d'hygiène (hygiène alimentaire, lavage des mains) reste la meilleure des préventions. Seuls les personnels de santé allant travailler auprès de patients ou dans des camps de réfugiés en période d'épidémie pourraient en bénéficier.

Associations vaccinales

L'administration orale d'autres vaccins et médicaments doit être évitée une heure avant et une heure après la vaccination.

L'administration concomitante d'un vaccin contre la fièvre jaune et de Dukoral® n'interfère pas sur la réponse immunitaire induite par le vaccin contre la fièvre jaune. Les réponses immunitaires induites par Dukoral® n'ont pas été étudiées.

Effets indésirables

Lors d'une étude clinique randomisée et contrôlée, menée sur des voyageurs finlandais au Maroc, des symptômes gastro-intestinaux de type diarrhée ou

douleur abdominale ont été rapportés dans les trois jours suivant l'ingestion du vaccin (n = 307) ou d'un placebo (n = 308), avec une fréquence similaire chez les deux groupes (24 % versus 33 %).

Aucun effet indésirable sérieux n'aurait été signalé jusqu'à ce jour.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives ou à l'un ou l'autre des excipients.

L'administration de Dukoral® doit être différée chez les sujets présentant un trouble gastro-intestinal aigu ou une maladie fébrile aiguë.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

On ne dispose que de données très limitées sur l'efficacité protectrice du vaccin chez les sujets âgés de 65 ans et plus.

Dukoral® confère une protection spécifique contre le *Vibrio cholerae* séro groupe O1. L'immunisation ne protège pas contre le *Vibrio cholerae* séro groupe O139 ou les autres espèces de vibrions.

Chez les sujets infectés par le VIH, les données sur l'immunogénicité et la tolérance du vaccin sont limitées. L'efficacité protectrice du vaccin n'a pas été étudiée. L'immunisation des sujets infectés par le VIH pourrait entraîner des augmentations transitoires de la charge virale. Dukoral® pourrait ne pas induire de titres protecteurs en anticorps chez les patients à un stade avancé de la maladie.

En raison de l'utilisation du formaldéhyde au cours du processus de fabrication, il est possible de retrouver cette substance à l'état de traces. Il convient donc d'utiliser ce vaccin avec précaution chez les sujets qui présentent une hypersensibilité au formaldéhyde.

Le vaccin n'assure pas une protection complète et il est important d'appliquer les mesures de protection habituelles pour éviter de contracter le choléra.

Efficacité

L'efficacité contre le choléra a été évaluée dans le cadre de trois essais cliniques randomisés, en double aveugle contre placebo, menés au Bangladesh (région endémique) et au Pérou (région non endémique).

■ Dans le cadre de l'essai mené au Bangladesh, portant sur 89 152 sujets âgés de 2 à 65 ans, trois doses ont été administrées à six semaines d'intervalle ; l'efficacité protectrice analysée per protocole de Dukoral® dans la population globale pour les six premiers mois de suivi était de 85 % (intervalle de confiance 95 % : 56-95). La durée de protection du vaccin différait selon l'âge et durait six mois chez les enfants et deux ans chez les adultes.

- Dans le cadre du deuxième essai réalisé au Pérou et qui comportait des recrues militaires, après deux doses de vaccin, l'efficacité protectrice à court terme contre le choléra analysée per protocole était de 85 % (intervalle de confiance 95 % : 36-97).
- Le troisième essai, réalisé au Pérou, n'a pu démontrer d'efficacité protectrice contre le choléra au cours de la première année. Après l'administration d'une dose de rappel dix à douze mois après la primovaccination, l'efficacité protectrice au cours de la deuxième année était de 60,5 % (intervalle de confiance 95 % : 28-79).

L'efficacité protectrice de Dukoral® contre le choléra n'a pas été étudiée après l'administration de doses de rappel.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif au vaccin oral contre le choléra (séance du 14 mai 2004).**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 156.
- **Choléra, 2004.**
Relevé Epidemiol Hebd 2005 ; 80 : 261-8.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2005 (à l'attention des professionnels de santé).**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 24-25 : 118-25.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/24_25/beh_24_25_2005.pdf
- Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, Simula I, Mattila L, Oksanen P, *et al.*
Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine.
Lancet 1991 ; 338 : 1285-9.
- Teyssou R, Chevalier B, Buisson Y.
Le vibriion cholérique.
Infectiologie & Immunologie 1996 ; 3 : 236-46.

La vaccination contre la coqueluche

La coqueluche est une maladie respiratoire très contagieuse due au bacille de Bordet-Gengou ou *Bordetella pertussis*. Elle est largement répandue dans le monde et sa gravité tient à des complications (bronchopneumonies, complications neurologiques) et à son risque de mortalité (300 000 décès annuels dans le monde d'après l'OMS), en particulier chez le nourrisson de moins de 6 mois. La transmission strictement humaine s'effectue par contact avec un malade qui tousse. La maladie se transmet d'autant plus que l'exposition est répétée dans un espace limité et clos. La contagiosité est maximale au début de la coqueluche, pendant la phase catarrhale, mais persiste au moins pendant les trois premières semaines de quintes. Elle peut être ramenée à cinq jours si un traitement par un macrolide est mis en œuvre.

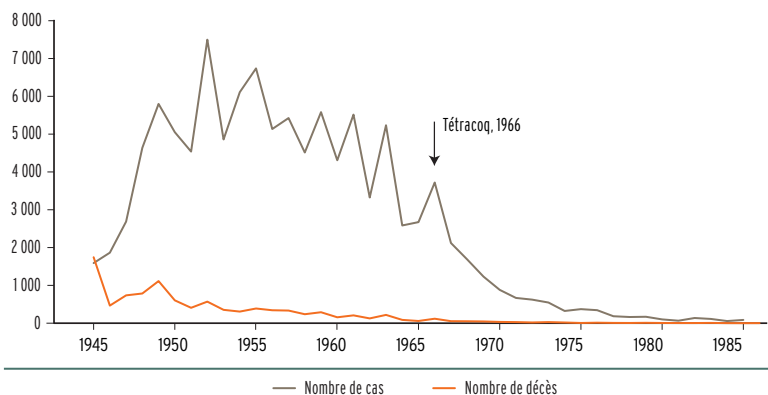
RAPPEL ÉPIDÉMIOLOGIQUE ET SURVEILLANCE

Le vaccin coquelucheux est efficace et il existe une étroite relation entre la couverture vaccinale et l'incidence de la coqueluche dans un pays. La vaccination, introduite en 1959, s'est étendue en France en 1966 du fait de son association aux vaccins diphtérique, tétanique et poliomyélitique. L'effondrement des cas de coqueluche a été spectaculaire, ainsi que la mortalité. La coqueluche reste la première cause de décès par infection bactérienne chez le nourrisson de moins de 3 mois (hors nouveau-né) **[figure 1]**.

Aux États-Unis, l'efficacité a été similaire après l'introduction du vaccin en 1953. Au contraire, le relâchement ou l'abandon de la vaccination entraîne une

FIGURE 1

Coqueluche : morbidité et mortalité en France



Source : Déclarations obligatoires 1945-1986

résurgence de la maladie. Trois pays en ont fait l'expérience : la Suède, le Japon et la Grande-Bretagne. Des épidémies souvent sévères s'y sont produites. La Grande-Bretagne a repris la vaccination classique ; la Suède l'a arrêtée jusqu'en 1996 et utilise depuis le vaccin acellulaire ; le Japon l'a abandonnée, mais a mis au point, dès 1982, des vaccins acellulaires mieux tolérés.

Une nouvelle épidémiologie de la coqueluche apparaît dans les pays où les nourrissons sont bien vaccinés. Du fait de la perte assez rapide de l'immunité vaccinale, faute de rappel et faute de contact avec la bactérie qui circule beaucoup moins dans la population, les adolescents et les jeunes adultes peuvent présenter une infection à *Bordetella pertussis*. Leur coqueluche est souvent atypique et ils contaminent les nourrissons très jeunes non vaccinés, en général leur propre enfant. Cette nouvelle épidémiologie a été signalée aux États-Unis dès 1976 et a été récemment constatée en France. Les cas de coqueluche constatés dans les régions non ou mal vaccinées affectent principalement les enfants de 4 à 7 ans. Au contraire, aux États-Unis ou en France, les pics s'observent chez les nourrissons avant 6 mois et chez l'adulte, avec très peu de cas chez l'enfant. Cette inversion de la courbe épidémiologique suggère donc la nécessité d'une vaccination de rappel [figure 2].

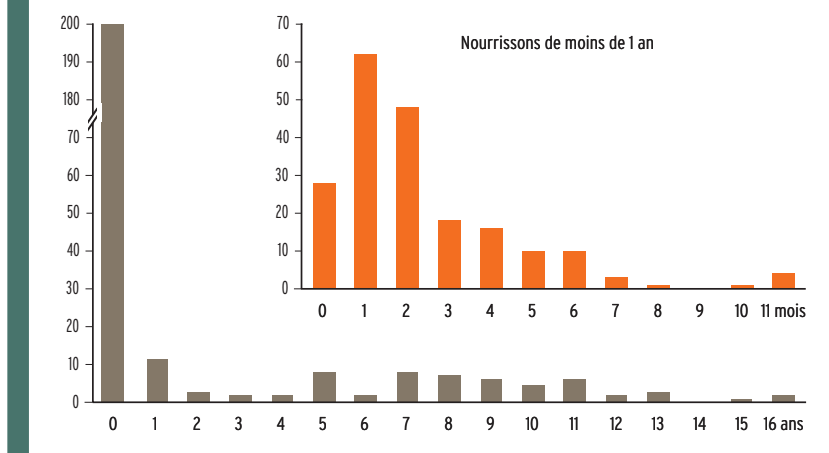
Surveillance de la coqueluche

Depuis 1986, la coqueluche ne fait plus partie des maladies à déclaration obligatoire. Depuis 1994, il existe un Centre national de référence.

Un réseau hospitalier (Renacoq) de pédiatres et de bactériologistes a été constitué en 1996 pour la surveillance des coqueluches vues à l'hôpital. Il est coordonné par l'Institut de veille sanitaire. Il n'y a pas de surveillance systématique de la coqueluche «en ville» ; en revanche, les épidémies en collectivité doivent être signalées aux Ddass.

FIGURE 2

Nombre et âge des cas de coqueluche du réseau Renacoq 2004 : enfants jusqu'à 16 ans



La surveillance repose sur :

- la reconnaissance des signes cliniques caractéristiques de la maladie ;
- la réalisation précoce de prélèvements ;
- la culture de *Bordetella pertussis* ;
- l'utilisation très large de la *Polymerase Chain Reaction* (PCR) ;
- une méthode sérologique moderne éprouvée : Western Blot ou Elisa pour la toxine pertussique (PT) et l'hémagglutinine filamenteuse (FHA).

Un cas de coqueluche chez un nourrisson justifie toujours une enquête correcte de l'entourage (fratrie, parents) à la recherche de coqueluches méconnues. La recherche des contaminateurs à l'origine des cas identifiés par Renacoq montre que les adultes sont plus souvent contaminateurs que la fratrie.

Centre de référence

Centre national de référence pour la coqueluche et autres bordetelloses : Institut Pasteur, Unité de la prévention et des thérapies moléculaires des maladies humaines, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins acellulaires disponibles en France sont composés d'un ou de plusieurs antigènes purifiés (anatoxine et adhésines) de *Bordetella pertussis* [tableau I].

TABLEAU I

Composition en antigènes pertussiques des vaccins coquelucheux acellulaires combinés (par dose vaccinale)

	Infanrix Tetra® Infanrix Quinta® Infanrix Hexa®	Tetravac® Pentavac®	Repevax®	Boostrix-tetra®
Toxine pertussique	25 µg	25 µg	2,5 µg	8 µg
FHA	25 µg	25 µg	5 µg	8 µg
Protéine de membrane externe 69 kd ou Pertactine	8 µg		3 µg	2,5 µg
FIM (Agglutinogènes)			5 µg	

Ils sont disponibles sous forme combinée :

- aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé, Hib et hépatite B sous forme d'Infanrix Hexa® ;
- aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé, Hib sous forme d'Infanrix Quinta® et Pentavac® ;
- aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé sous forme d'Infanrix Tetra® et Tetravac acellulaire® (pour les enfants) ou de Repevax® et Boostrix-tetra® (pour les adultes).

La composition de tous ces vaccins est rappelée en Annexe 7. Les vaccins sont tous adsorbés sur sels d'aluminium.

Mode d'administration, conservation

Le vaccin est administré de préférence par voie intramusculaire.

Tous ces vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne pas être congelés.

Politique vaccinale, recommandations

En 1990, l'âge du début de la primovaccination a été fixé à 2 mois en raison du risque de contamination des très jeunes nourrissons.

Le calendrier vaccinal français 2005 recommande :

- une primovaccination à 2, 3 et 4 mois,
- un rappel à 16-18 mois
- et un rappel à 11-13 ans.

Compte tenu de la recrudescence des cas de coqueluche observée chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes, un rappel est recommandé, depuis 1998, entre l'âge de 11 et 13 ans et doit être pratiqué avec un vaccin coquelucheux acellulaire, en même temps que le troisième rappel diphtérie, tétanos et polio.

La primovaccination utilise des vaccins acellulaires combinés aux vaccins DTPolio et Hib (Pentavac®, Infanrix Quinta®) ou aux DTPolio Hib et hépatite B (Infanrix Hexa®).

L'intervalle d'un mois entre les trois injections de la primovaccination ne doit être raccourci pour aucun des vaccins. En cas d'omission ou d'allongement de ce délai, la vaccination est valable et il ne faut pas donner d'injection supplémentaire.

Le rappel à 11-13 ans recommandé en France avec les vaccins coquelucheux acellulaires combinés au vaccin DTPolio (Tetravac acellulaire®, Infanrix Tetra®) devrait permettre de prolonger l'immunité et d'éviter ainsi la constitution d'un réservoir d'adultes susceptibles de contaminer les nourrissons.

Depuis 2004, la vaccination coquelucheuse est recommandée dans le cadre de risques professionnels : professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux, c'est-à-dire personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois. Pour les étudiants des filières médicales ou paramédicales, il est recommandé d'administrer cette vaccination à l'occasion d'un rappel dTP en utilisant un vaccin à quatre valences (Repevax®, Boostrixtetra®) ; **et pour des populations particulières** : elle est ciblée vers les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir. Elle est également recommandée à l'occasion d'une grossesse, pour les membres du foyer (enfant qui n'est pas à jour pour cette vaccination, adulte qui n'a pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années), selon les modalités suivantes :

- père et enfants : durant la grossesse de la mère ;
- mère : le plus tôt possible après l'accouchement.

Là encore, il est recommandé, à l'occasion d'un rappel de dTPolio, de vacciner aussi contre la coqueluche avec un vaccin acellulaire, en utilisant un vaccin à quatre valences (Repevax®, Boostrixtetra®).

Effets indésirables

Le vaccin coquelucheux à **germes entiers** est le vaccin le plus réactogène des vaccins pédiatriques. Les réactions sont soit locales à type de nodule induré douloureux ou d'érythème sensible (20 à 60 % des cas), soit générales avec une fièvre supérieure à 38,5 °C (30 à 50 %). Une fièvre supérieure ou égale à 40 °C est rare (0,01 à 0,1 %) et doit être considérée comme une réaction anormale indiquant des précautions d'emploi avant une injection ultérieure.

Les complications les plus sévères à type de convulsions fébriles, collapsus ou syndrome d'hypotonie-hyporéactivité ou syndrome du cri persistant sont rares (de 1/100 000 à 1/50 000). Des convulsions fébriles peuvent survenir dans les 48 heures suivant l'injection. Ces effets sont parfois liés à l'hyperthermie et s'observent dans 1/2 000 à 1/10 000 actes vaccinaux selon les pays. Ils évoluent favorablement sans aucune séquelle. En général, une prescription systématique d'antipyrétiques après vaccination durant 48 heures est recommandée. Quant au syndrome du cri persistant, il est caractérisé par l'apparition d'un cri ou de hurlements persistants dans les 6 à 12 heures après la première injection chez les nourrissons âgés de 3 à 6 mois.

La mauvaise tolérance des vaccins coquelucheux à germes entiers, et plus particulièrement la crainte du risque d'encéphalopathie ou d'encéphalite post-vaccinale, a été la cause des interruptions de vaccination décidées par certains pays comme la Suède, l'Allemagne, la Grande-Bretagne, le Japon ou la Russie.

De nombreuses études ont été menées afin d'évaluer ce risque. La Grande-Bretagne, à la suite de la chute de la couverture vaccinale, a mis en œuvre une étude nationale de l'encéphalopathie infantile entre 1976 et 1979. Sur 1182 enfants ayant une atteinte neurologique sévère, 39 avaient reçu récemment un vaccin coquelucheux. Trois analyses ont eu lieu : en 1981, on identifiait le taux de maladie neurologique persistant une semaine après le vaccin à un cas pour 310 000 doses ; en 1983, on excluait toute relation avec le syndrome de West ; en 1989, Griffith, reprenant le suivi neurologique des enfants, concluait à l'absence de preuve statistique de l'imputabilité de la vaccination au regard des lésions cérébrales permanentes enregistrées dans l'étude.

La survenue de mort subite de nourrissons peu de temps après une vaccination coquelucheuse a fait suspecter la responsabilité de cette vaccination dans cet incident, mais celle-ci n'a jamais été démontrée.

La tolérance des vaccins coquelucheux **acellulaires** est nettement améliorée par rapport à celle des vaccins à germes entiers, avec une diminution significative des pourcentages des réactions fébriles et des réactions locales.

Des chocs avec syndrome d'hypotonie-hyporéactivité ont également été observés avec les vaccins acellulaires, mais moins fréquemment.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les contre-indications des vaccins coquelucheux acellulaires et à germes entiers sont :

- en cas de réactions d'hypersensibilité consécutives à une vaccination antérieure par des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche ou la poliomyélite ;
- en cas d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin, aux substances présentes à l'état de traces telles que certains antibiotiques ou le formaldéhyde ;
- chez des sujets ayant présenté des complications neurologiques (pour les convulsions ou épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, voir ci-dessous les précautions d'emploi) suivant une immunisation antérieure par l'un des antigènes contenus dans le vaccin ;
- chez des sujets ayant présenté une encéphalopathie d'étiologie inconnue qui serait survenue dans les sept jours suivant une vaccination antérieure par un vaccin contenant la valence coquelucheuse.

La vaccination doit être différée chez les sujets atteints d'une affection fébrile sévère aiguë. La présence d'une infection bénigne n'est pas une contre-indication.

Mise en garde et précautions particulières d'emploi

Si la survenue de l'un des événements suivants est chronologiquement liée à l'administration d'un vaccin contenant la valence coquelucheuse, la décision d'administrer d'autres doses de vaccin contenant la valence coquelucheuse doit être soigneusement évaluée :

- fièvre supérieure ou égale à 40 °C, dans les 48 heures, sans autre cause identifiable ;
- collapsus ou pseudo-état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les 48 heures après la vaccination ;
- cris persistants, inconsolables, d'une durée supérieure ou égale à trois heures, survenant dans les 48 heures après la vaccination ;
- convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les trois jours après la vaccination.

La prescription d'antipyrétiques dans les 48 heures suivant la vaccination est recommandée pour diminuer les réactions fébriles.

Efficacité

■ **L'efficacité clinique** des vaccins à germes entiers a été parfaitement démontrée par les essais cliniques et les enquêtes épidémiologiques. Elle est de l'ordre de 90 à 95 % pour les « bons » vaccins à germes entiers (vaccin Aventis Pasteur utilisé en routine en France, Lederle utilisé aux États-Unis et Evans utilisé en Angleterre). Elle est de l'ordre de 85 % pour les vaccins acellulaires, variant selon les vaccins. L'efficacité du vaccin coquelucheux français à germes entiers a pu être estimée sur le terrain, au cours d'épidémies en collectivités, à plus de 92 % vis-à-vis des coqueluches confirmées chez les enfants de moins de 6 ans. C'est en raison de cette excellente efficacité qu'il est préférable de maintenir la primovaccination par le vaccin à germes entiers en France tant que le vaccin reste disponible, tant que l'incidence reste élevée chez le nourrisson, et tant que l'on n'a pas de recul suffisant assurant que l'efficacité des vaccins acellulaires est aussi prolongée dans le temps et stable vis-à-vis d'éventuels variants antigéniques de *Bordetella pertussis* que le vaccin « entier ».

■ **L'efficacité sérologique** de la vaccination est plus difficile à établir, car il n'y a pas à ce jour de corrélation connue entre les taux d'anticorps et la protection clinique. Il est en revanche établi que la présence de taux élevés de plusieurs anticorps vis-à-vis des antigènes coquelucheux est associée à une meilleure protection clinique que la seule présence d'anticorps dirigés contre la toxine pertussique. Le rôle de l'immunité à médiation cellulaire est sûrement aussi important, mais encore mal connu. Quel que soit le vaccin et même après l'infection naturelle, il existe une large variation individuelle des taux d'anticorps et ils diminuent rapidement avec le temps, sans corrélation clairement établie entre les taux initiaux et la protection. C'est pourquoi la surveillance épidémiologique reste capitale pour le suivi de la coqueluche et de sa vaccination.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination anti-coquelucheuse et au vaccin dTCaPolio du 19 mars 2004.**
Bull Epidemiol Hebd 2004; 28-29 : 126-7.
- **Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche.**
Bull Epidemiol Hebd 2005; 7 : 27-8.
- **Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2000.**
In : *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2002 : 81-4.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- Baron S, Bégué P, Desenclos JC *et al.*
Évaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-1994.
Bull Epidemiol Hebd 1995; 19 : 83-5.
- Baron S, Grimprel E, Daurat G *et al.*
Estimation épidémiologique de l'efficacité de la vaccination anticoquelucheuse au cours d'épidémies en collectivité.
Arch Pediatr 1997; 4 : 744-50.
- Baron S, Haeghebert S, Laurent E, Guiso N.
Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 1998. Bilan de 3 années de surveillance.
Bull Epidemiol Hebd 2000; 34 : 143-6.
- Bass JW, Stevenson SR.
The return of pertussis.
Pediatr Infect Dis J 1987; 6 : 141-4.
- Bégué P.
La coqueluche. Actualités et prévention.
Arch Fr Pediatr 1993; 50 : 843-6.
- Bégué P, Grimprel E, Roure C, Guiso N.
La coqueluche en France. Nécessité de mise en place d'une surveillance.
Bull Epidemiol Hebd 1992; 48 : 227-8.
- Bonmarin I, Laurent E, Guiso N, Njamkepo E et les participants Renacoq.
Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2002.
Bull Epidemiol Hebd 2004; 44 : 211-2.
- Edwards KM.
Acellular pertussis vaccines. A solution to the pertussis problem ?
J Infect Dis 1993; 168 : 15-20.
- Floret D.
Les décès par infections bactériennes communautaires.
Arch Pediatr 2001; 4 : 705s-711s.
- Floret D, Bonmarin I, Deutsch P, Gaudelus J, Grimprel E, Guérin N, Guiso N, Morer I.
Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche.
Arch Pediatr 2005; 12 : 1281-91.
- Gaudelus J, Guiso N, Reinert P.
Les vaccins coquelucheux : composition, tolérance, immunogénicité et efficacité. Justification du calendrier vaccinal en France.
Med Mal Infect 2001; 31 Suppl 1 : 86-97.
- Grimprel E, Bégué P, Anjak I, Njamkepo E, Guiso N.
Long term human serum antibody responses after immunization with whole cell pertussis vaccine in France.
Clin Diag Lab Immunol 1996; 3 : 93-9.
- Poland G A.
Still more questions on pertussis vaccines.
Lancet 1997; 350 : 1564-5.

La vaccination contre la diphtérie

L'exotoxine de *Corynebacterium diphtheriae*, bacille de Klebs-Löffler, ou de *Corynebacterium ulcerans* est responsable des manifestations cliniques de la diphtérie. La généralisation de la vaccination dans l'enfance a conduit à la disparition de la maladie en France. Cependant, le germe continue de se propager dans le monde, comme en témoigne la survenue d'épidémies, par exemple dans la Communauté des États indépendants (ex-Union soviétique). En 1995, environ 50 425 cas et 1 700 décès dus à la diphtérie ont été déclarés. L'insuffisance de la couverture vaccinale des enfants, l'absence de rappels chez les adultes et les déplacements de population expliquent cette épidémie. Quelques cas ont été importés dans les pays avoisinants, mais aucun cas n'a été importé en France. La situation s'est améliorée, puisque 7 182 cas ont été déclarés en 1997 pour l'ensemble de la Région européenne, 2 808 cas en 1998 et 1 384 en 2001. Toutefois, la vigilance reste de mise, puisque des pays comme la Finlande ont signalé huit cas entre 1995 et 2001, tous en relation avec les souches circulant en Russie. Le dernier cas signalé était un enfant de 3 mois, décédé en novembre 2001 avant d'avoir pu bénéficier de la vaccination. En Grande-Bretagne, en janvier 2002, a été isolée une souche de *Corynebacterium diphtheriae* toxinogène dans un prélèvement de gorge d'un préadolescent de retour d'Israël; la souche retrouvée n'avait pas été isolée en Europe depuis plus de dix ans.

D'autres régions restent endémiques comme le Sud-Est asiatique (Inde, Indonésie, Népal, Philippines) et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud (Brésil, Équateur), le Moyen-Orient et l'Afrique (Madagascar, Zambie).

Les mesures de contrôle pour les voyageurs restent donc en place.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

La diphtérie est une maladie toxi-infectieuse affectant essentiellement les voies respiratoires supérieures, et parfois la peau. Elle revêt habituellement l'aspect d'une angine à fausses membranes qui peuvent obstruer le larynx : c'est le croup. La toxine produite par le bacille diphtérique peut provoquer des paralysies et des myocardites. L'incubation dure de deux à dix jours ; la contagion se fait par les gouttelettes de Pflüge, et plus rarement par contact avec des objets souillés par les personnes infectées. La létalité est de l'ordre de 10 %.

Le diagnostic repose sur la mise en évidence de *Corynebacterium diphtheriae* dans le prélèvement de gorge, non par examen direct, souvent trompeur, mais par culture sur milieux riches, voire sélectifs, et identification : la production de toxine est décelée *in vivo* par pouvoir pathogène sur l'animal et *in vitro* par le test d'Elek. La PCR permet de détecter en quelques heures le gène tox.

Rappel épidémiologique et surveillance

La diphtérie est une maladie à déclaration obligatoire auprès des Ddass, qui transmettent cette déclaration à l'Institut de veille sanitaire (InVS).

L'introduction de l'obligation vaccinale à l'échelon national en 1938 et sa mise en œuvre à la fin de la guerre ont provoqué une diminution rapide du nombre de cas et de décès déclarés. Par exemple, en 1945, 45 541 cas ont été déclarés ; en 1960, environ mille, en 1968, une centaine et, à partir de 1979, moins de 10 cas annuels [figure 1]. Les derniers cas sont survenus chez des enfants ou des adultes jamais vaccinés. Aucun cas n'avait été déclaré depuis 1989.

Pendant, en novembre 1997, un enfant français est décédé au Népal de diphtérie. Il n'était pas vacciné contre la diphtérie, pas plus que son frère, atteint lui aussi d'une angine à fausses membranes. Toute la famille a reçu une antibiothérapie, puis une vaccination (au retour en France).

En 2002, la définition des cas devant être déclarés a été élargie aux souches de *Corynebacterium ulcerans* toxinogènes¹ et, depuis, six cas ont été notifiés ; dans quatre cas, il s'agissait de *Corynebacterium ulcerans* détectés au niveau d'ulcères des membres inférieurs. Cette même année 2002, un cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* a été diagnostiqué chez une femme asiatique de 27 ans non vaccinée, dû à une souche importée, et, en 2004, un cas de diphtérie à *Corynebacterium diphtheriae* est survenu chez un enfant vacciné revenant de Madagascar.

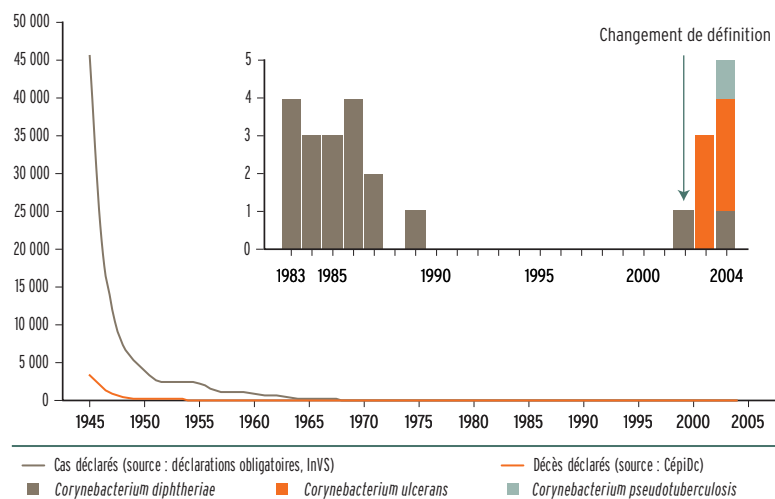
Une couverture vaccinale importante doit donc être maintenue pour éviter des diphtéries chez des sujets contacts de cas importés. Un entretien

1. Le nombre d'infections à *Corynebacterium ulcerans* toxinogène est probablement sous-estimé, et des actions devraient être menées en direction des laboratoires de biologie afin que les Corynebactéries soient complètement identifiées, voire transmises au centre de référence en vue de la recherche de toxine.

de l'immunité par rappel, en particulier des adultes voyageurs se rendant en zone endémique, doit également être promu pour combler des lacunes dans la séroprotection.

FIGURE 1

Diphtérie : morbidité et mortalité, France, 1945-2004



Une étude sérologique récente, réalisée dans trois services d'urgence, montre une protection immunitaire insuffisante à partir de l'âge de 35 ans, plus faible encore chez les femmes que chez les hommes.

Critères de déclaration des cas

Isolement de *Corynebacterium diphtheriae* ou *Corynebacterium ulcerans*, et mise en évidence de la toxine.

Centre de référence

Centre national de référence des Corynebactéries toxigènes : Institut Pasteur, Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

L'anatoxine est produite en traitant une préparation de toxine par le formaldéhyde qui la transforme en anatoxine immunogène, mais sans toxicité. Les

seuls vaccins disponibles en France sont des associations (dont la composition figure en Annexe 7) :

■ **à concentration normale (D) :**

– Infanrix Tetra®, Infanrix Quinta®, Infanrix Hexa®, Pentavac®, Tetravac acellulaire® : une dose de vaccin contient au moins 30 Unités internationales d'anatoxine diphtérique adsorbée sur sels d'aluminium ;

– DTPolio® : une dose vaccinante contient la quantité d'anatoxine nécessaire pour protéger au moins 80 % de cobayes vaccinés en une seule fois avec le sixième de la dose totale humaine et éprouvés par 10 doses minimales mortelles de toxine diphtérique, sans adjuvant ;

■ **à concentration réduite (d) :**

– Revaxis®, Repevax®, Boostrixtetra® : une dose de vaccin contient, au minimum, 2 Unités internationales.

Mode d'administration, conservation

La dose est de 0,5 ml à injecter par voie intramusculaire.

Les vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Vaccination des nourrissons et des personnes de moins de 18 ans

Le vaccin diphtérique est l'un des composants du vaccin pentavalent DTC Polio Hib recommandé pour la primovaccination des nourrissons dès l'âge de 2 mois, avec trois doses à au moins un mois d'intervalle entre chaque dose. Cette primovaccination est complétée par un rappel, effectué un an après la troisième dose de vaccin, soit à 16-18 mois.

Si le schéma a été interrompu, il faut le reprendre là où il a été arrêté ; il n'est pas utile de tout recommencer.

Rappels ultérieurs : une dose de rappel, contenant les anatoxines diphtérique et tétanique et le vaccin poliomyélitique, est recommandée à 6 ans, entre 11 et 13 ans (associée à la valence coqueluche acellulaire), puis entre 16 et 18 ans.

Vaccination des personnes de plus de 18 ans

Les vaccinations doivent être effectuées avec une anatoxine à concentration faible (d), moins concentrée que l'anatoxine utilisée chez l'enfant en raison du risque de réactions graves si le sujet est déjà immunisé. La primovaccination comporte deux doses à au moins un mois d'intervalle entre chaque dose, suivies d'une troisième 6 à 12 mois après la deuxième, par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire.

Pour le rappel, une seule dose de vaccin faiblement titré en anatoxine est nécessaire.

Politique vaccinale : recommandations, législation et conduites à tenir spéciales

La vaccination diphtérique est obligatoire depuis la loi du 25 juin 1938, modifiée par les lois du 7 septembre 1948 et du 12 août 1966 (obligation avant l'âge de 18 mois). Les rappels sont recommandés à 6 ans, 11-13 ans et 16-18 ans.

Les personnels de santé sont soumis à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique. Ils doivent recevoir un rappel tous les dix ans.

La vaccination est conseillée aux voyageurs en zones d'endémicité.

La recommandation d'un rappel de vaccination contre la diphtérie tous les dix ans (avec la composante « d » diphtérie à dose réduite d'anatoxine diphtérique) a été étendue à tous les adultes (avis du CSHPF du 18 mars 2005, calendrier vaccinal 2005).

Vaccination des personnes en contact étroit avec un cas de diphtérie

Toutes les personnes en contact étroit avec un cas de diphtérie doivent recevoir une dose de vaccin (DT ou DTC pour les enfants, dT pour les adultes), sauf si l'on peut prouver une vaccination avec au moins trois doses, dont la dernière date de moins d'un an. Les personnes non ou incomplètement vaccinées recevront ultérieurement les doses additionnelles pour compléter leur protection vaccinale. Les « contacts » doivent également recevoir un traitement prophylactique par antibiotiques (érythromycine par exemple), quel que soit leur état vaccinal.

Effets indésirables

Chez les enfants et les adultes, l'anatoxine diphtérique peut causer des réactions locales et fébriles sévères, mais passagères, dont la fréquence augmente avec l'âge, la dose d'anatoxine et le nombre de doses administrées. C'est la raison pour laquelle on utilise, pour la revaccination des personnes âgées de 18 ans et plus, un vaccin contenant une dose beaucoup plus faible d'anatoxine diphtérique.

Les réactions au site d'injection observées sont de type œdème et rougeur (10 %) ou nodule indolore persistant quelques semaines et régressant spontanément sans aucune séquelle. Des réactions générales telles que fièvre (0,5 à 10 %), malaise ou céphalées transitoires peuvent également survenir. Les réactions anaphylactiques graves sont exceptionnelles (1 à 6 cas/million). Des réactions neurologiques ont été décrites.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants, ou de réactions d'hypersensibilité ou de troubles neurologiques survenus lors d'une injection précédente.

La vaccination doit être différée en cas de maladie aiguë quelconque, jusqu'à la guérison. En revanche, une infection mineure sans fièvre ni signes généraux ne doit pas entraîner de retard à la vaccination.

Efficacité

L'immunité est conférée dès la deuxième injection chez l'enfant et persiste au moins cinq ans après le rappel. Le seuil de protection est fixé à 0,1 UI/ml. Le taux de conversion après la série de primovaccination est de l'ordre de 95 à 98 %.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif au rappel de vaccination anti-diphtérique chez l'adulte (séance du 18 mars 2005).**
- **Epidemic diphtheria in the newly independent states of the former USSR and the Baltic States.**
CD News Euro 1998 ; 18 : 2-5.
- Baron S, Bimet F, Le Quellec-Nathan *et al.*
Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.
Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 23 : 97-101.
- Basnyat B.
Death due to diphtheria.
J Travel Med 1998 ; 5 : 101.
- Bonmarin I.
La diphtérie en France en 2000.
In : *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 85-6.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, *et al.*
The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network.
Epidemiol Infect 2000 ; 125 (1) : 113-25.
- Vincent-Ballereau F, Schrive I, Fisch A *et al.*
La population adulte française est-elle protégée de la diphtérie en 1995 ? Résultats d'une enquête sérologique multicentrique.
Med Mal Infect 1995 ; 25 : 622-6.
- WHO.
Vaccine Preventable Diseases Monitoring System. 2005 Global Summary. Country Profile Selection Centre.
http://www.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm

La vaccination contre l'encéphalite à tiques

Les méningo-encéphalites à tiques sont des zoonoses régionales saisonnières transmissibles à l'homme par morsure de tiques, d'où leur nom (en anglais : *Tick-Borne Encephalitis* = TBE).

Affections aiguës endémiques en Europe et en Asie septentrionale, elles représentent un réel problème de santé publique du fait de leur gravité : létalité, séquelles neurologiques.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Clinique

L'encéphalite à tiques est une encéphalite ou une méningo-encéphalite aiguë directement liée à la multiplication du virus dans le cerveau. L'incubation dure une à deux semaines. Le début est brutal, marqué par de la fièvre, des céphalées, des frissons.

À la période d'état, après une courte période de rémission, apparaissent des signes d'atteinte méningée et neuropsychique : obnubilation, prostration ou au contraire agitation, délire, troubles du tonus, signes cérébelleux. Dans la forme orientale de la maladie, les paralysies flasques sont courantes ; la létalité est élevée (25 à 40 %), les séquelles paralytiques assez fréquentes. En Europe centrale, on observe ordinairement tantôt une encéphalite moins sévère qu'en Asie, tantôt une méningite lymphocytaire, voire une simple fièvre ondulante ; le pronostic est moins grave (létalité de 1 à 20 %).

Diagnostic biologique

Le virus peut être isolé du sérum ou du plasma pendant une très courte période, puis du liquide céphalorachidien ou de prélèvements d'autopsie. Mais c'est au diagnostic sérologique que l'on a habituellement recours, en mettant en évidence une conversion sérologique ou une ascension significative des anticorps par la comparaison de deux sérums prélevés, l'un au début de la maladie, l'autre deux à trois semaines plus tard (réaction d'inhibition de l'hémagglutination ou, mieux, Elisa par immunocapture des immunoglobulines de classe IgM, qui ne persistent que quelques semaines).

Épidémiologie

Virologie

Les encéphalites à tiques européennes sont provoquées par deux *Flavivirus* très voisins appartenant à un complexe de virus d'encéphalites et de fièvres hémorragiques transmis par des tiques (ordre des acariens).

Répartition géographique [figure 1]

On reconnaît parmi les nombreux isolats de virus responsables de la méningo-encéphalite à tiques deux sous-types correspondant à deux formes clinico-épidémiologiques différentes :

- en Russie européenne et asiatique : encéphalite verno-estivale russe, encore appelée « encéphalite de la taïga » ;
- en Europe centrale, encéphalite à tiques d'Europe centrale, parfois appelée « méningo-encéphalite européenne diphasique ».

Le réservoir de virus est représenté par une grande variété d'animaux sauvages et domestiques (rongeurs, rennes, moutons, chèvres, etc.).

Transmission

La transmission du virus est effectuée essentiellement par les tiques, à l'occasion d'un repas sanguin. Ovins et caprins excrètent le virus dans le lait, d'où le risque de contamination par l'ingestion de lait cru d'animal infecté, mais ce mode de transmission est secondaire.

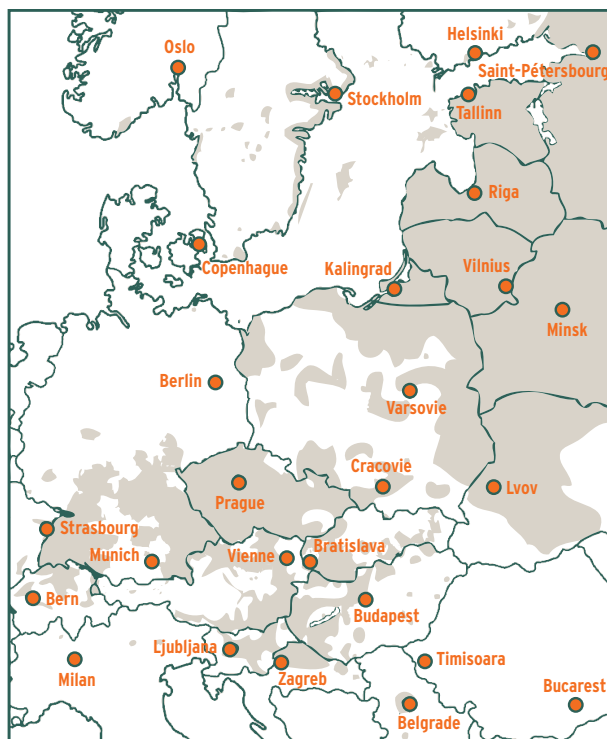
Le repas de la tique sur sa proie dure plusieurs heures pendant lesquelles la tique reste accrochée ; la transmission du virus ne se produit qu'après un certain délai, ce qui permet de réduire la quantité de virus infectante en extrayant la tique dès que l'on constate sa présence.

Critères de diagnostic clinique

- Morsure par tique en région endémique.
- Syndrome fébrile aigu à début brutal.
- Signes d'encéphalite secondaires.
- L'évolution diphasique n'est pas constante, mais a une grande valeur.

FIGURE 1

Carte de la répartition géographique de l'encéphalite à tiques en Europe



Source : Baxter Vaccins, janvier 2005.

Centres de référence

- Centre national de référence des arbovirus : Centre de recherche Mérieux-Pasteur, Unité de biologie des infections virales émergentes, 21 avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon cedex 7.
- Centre national de référence des arbovirus, Laboratoire associé : Service de santé des armées, Laboratoire de diagnostic des arbovirus, IMTSSA–Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins disponibles en France sont des vaccins produits sur culture de cellules de fibroblastes embryonnaires de poulet (cellules CEF), préparés à

partir d'une souche de virus TBE (sous-type d'Europe centrale), adsorbés sur hydroxyde d'aluminium :

- Ticovac® 0,5 ml Adultes : chaque dose contient 2,4 microgrammes d'antigène viral ;
- Ticovac® 0,25 ml Enfants : à partir de l'âge de 1 an, chaque dose contient 1,2 microgramme d'antigène viral ;
- Encepur® 0,5 ml : chaque dose contient 1,5 microgramme d'antigène viral.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin est administré par voie intramusculaire, après agitation énergique de la suspension.

Le schéma de vaccination comprend trois injections à M₀, entre M₁ et M₃, puis entre M₅ et M₁₂ ; premier rappel dans les trois ans suivant la troisième dose.

Des doses de rappel peuvent être administrées tous les trois à cinq ans si le sujet reste exposé à des risques d'infection.

Les vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Recommandations

Le vaccin est recommandé en cas de séjour printanier ou estival dans une zone rurale d'Europe centrale ou orientale (voir « Vaccination des voyageurs », p. 45).

Le Comité technique des vaccinations, dans sa séance du 29 janvier 2004, a estimé, au vu des données présentées par l'Institut de veille sanitaire et par le Centre national de référence, qu'il n'y avait pas d'indication de recommandation officielle du vaccin contre l'encéphalite à tiques pour certaines zones françaises. L'indication de ce vaccin devra être posée au cas par cas.

La vaccination peut être justifiée chez les personnes à risque dans les zones d'endémie : agriculteurs, bûcherons, forestiers, gardes-chasse, campeurs, chasseurs, randonneurs, en posant l'indication au cas par cas.

On évitera de vacciner les enfants de moins de 1 an ; ils sont d'ailleurs en principe peu exposés à la contamination, bien que, en zone endémique, on puisse trouver des tiques à proximité des habitations, voire à l'intérieur.

Associations vaccinales

Aucune étude d'interaction avec d'autres vaccins ou médicaments disponibles n'a été réalisée.

Effets indésirables

La vaccination est bien tolérée, le principal effet secondaire étant une réaction fébrile. En effet, une fièvre importante (supérieure à 38 °C) peut survenir, notamment après la première injection chez l'enfant dans les 12 heures

suyant l'injection. Elle peut s'accompagner de nausées et de vomissements. Ces effets peuvent persister 24 à 48 heures.

Douleur, érythème ou œdème peuvent être observés au point d'injection. Ils sont modérés et de courte durée.

Dans de rares cas, Ticovac® peut provoquer des troubles de la vision.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives, aux protéines d'œuf et de poulet, à l'un des excipients, aux substances présentes à l'état de traces (certains antibiotiques, formaldéhyde...).

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

Efficacité

La réaction de neutralisation montre une efficacité vaccinale supérieure à 90 %.

L'efficacité épidémiologique est attestée par la réduction significative de l'incidence après une campagne de vaccination.

Bibliographie

■ **Recommandations sanitaires aux voyageurs.**

Bull Epidemiol Hebd 2005; 25-26 : 117-28.

■ Bohus M, Glocker FX, Jost S, Deuschl G, Lucking CH. **Myelitis after immunisation against tick-borne encephalitis.**

Lancet 1993; 342 : 239-40.

■ Dorner F, Barrett PN, Plotkin SA.

Tick-borne encephalitis vaccine.

In : Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : 1039-55.

■ Rodhain F.

Arboviroses.

Paris : *Encycl Méd Chir*, Maladies infectieuses 8062 A10, 1995 : 16 p.

■ Sander D, Scholz CW, Eiben P, Klinerhöfer J.

Postvaccinal plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus in a competitive athlete.

Clin Investig 1994; 72 : 399.

La vaccination contre l'encéphalite japonaise

L'encéphalite japonaise (EJ) est une arbovirose du Sud-Est asiatique et de l'Extrême-Orient, qui s'étend actuellement vers l'ensemble du sous-continent indien. C'est la principale cause d'encéphalite virale en Asie : on dénombre plus de 50 000 cas annuels, avec une létalité élevée et de nombreuses séquelles neuropsychiatriques.

Très peu de cas surviennent cependant chez les voyageurs qui se rendent sur ce continent (moins de trente cas bien documentés depuis vingt ans), mais le risque est plus élevé pour les résidents en zone rurale.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIE

Clinique

L'encéphalite japonaise est une maladie grave, qui affecte le plus souvent les enfants de moins de 15 ans. La maladie est caractérisée par la triade fièvre élevée-céphalées-conscience altérée. L'incubation est de 4 à 14 jours (7 en moyenne). Le début est brutal, souvent marqué par des douleurs abdominales et des nausées. Des frissons, des vomissements, des myalgies, une photophobie, une raideur de la nuque, des parésies, des tremblements, un syndrome pyramidal ou extra-pyramidal peuvent être observés. Le liquide céphalorachidien (LCR) montre une pléiocytose lymphocytaire, une élévation modérée de la protéinorachie, mais la glycorachie est normale. La mortalité des infections apparentes peut atteindre 50 % ; le risque de séquelles neurologiques

et/ou psychiatriques est également élevé : jusqu'à 30 % chez les enfants et les personnes âgées, qui présentent les formes les plus graves.

Les formes inapparentes sont de loin les plus fréquentes : il y a moins de 20 cas cliniques pour 1 000 infections.

Diagnostic biologique

L'encéphalite japonaise est due à un *Flavivirus* de la même famille que ceux de la fièvre jaune ou de la dengue, également transmis par piqûre de moustique. Tous ces virus, ainsi que les *Flavivirus* du complexe Tick-Borne Encephalitis (TBE), ont des communautés antigéniques qui rendent délicat le diagnostic sérologique : ainsi, la vaccination amarile laisse souvent des anticorps qui positivent la réaction EJ. Le diagnostic sérologique nécessite deux sérums (prélevés l'un au début de la maladie et le second au cours de la convalescence, deux ou trois semaines plus tard) permettant de mettre en évidence une conversion sérologique ou une montée significative du titre des anticorps (quatre fois le titre initial). Un diagnostic direct est possible, par ensemencement du LCR ou de prélèvements autopsiques de cerveau sur cultures cellulaires de lignée continue de moustique (isolement et identification du virus), ou par des techniques de biologie moléculaire.

Épidémiologie

Écologie

La maladie sévit dans une vaste partie de l'Asie, des Philippines à l'Inde incluse, de l'extrême-est de la Russie sibérienne et du Népal à l'Indonésie. Son incidence semble en baisse dans la partie orientale (Chine, Corée, Japon), alors qu'elle est en hausse dans la partie tropicale (Bangladesh, Birmanie, Inde, Thaïlande, Viêt-Nam) et qu'elle progresse inexorablement vers l'ouest, envahissant l'Inde et menaçant le Pakistan. Au contraire, l'est du Pacifique reste indemne.

Les principaux vecteurs sont les moustiques du genre *Culex*, qui se reproduisent essentiellement dans les rizières. Les porcs et certaines espèces d'oiseaux sauvages (hérons...) ou domestiques (canards...) constituent le réservoir et, surtout, des hôtes amplificateurs. Le cycle de transmission est surtout rural, mais on peut observer l'encéphalite japonaise en milieu urbain en période de mousson.

Épidémiologie humaine

La maladie est endémique dans les régions tropicales du sud de l'Asie, où la transmission est maximale pendant la saison des pluies. Elle survient sous forme d'épidémies au cours de l'été et au début de l'automne dans les régions tempérées. La transmission peut survenir toute l'année dans les régions où l'irrigation influe sur l'abondance des moustiques vecteurs.

L'encéphalite japonaise peut frapper des personnes de tous les groupes d'âge, mais les enfants de moins de 15 ans sont les plus affectés et ce sont eux,

ainsi que les personnes âgées, qui présentent les formes les plus graves. Les enquêtes de séroprévalence indiquent qu'environ 10 % de la population réceptive est infectée chaque année (soit 2 à 15 millions de personnes).

La probabilité de contracter l'encéphalite japonaise, pour un voyageur nord-américain ou européen qui se rend en Asie, serait inférieure à 1/1 000 000, mais atteindrait 1/5 000 s'il se rend dans les régions rurales pendant la saison de transmission (CDC, 1993 ; OMS, 1994).

Critères de diagnostic clinique

- Syndrome fébrile aigu à début brutal.
- Signes d'encéphalite ou de méningo-encéphalite.
- Séjour en région d'endémie (zone rurale, période de mousson).

Centres de référence

- Centre national de référence des arbovirus : Centre de recherche Mérieux-Pasteur, Unité de biologie des infections virales émergentes, 21 avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon cedex 7.
- Centre national de référence des arbovirus, Laboratoire associé : Service de santé des armées, Laboratoire de diagnostic des arbovirus, IMTSSA-Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins actuels préparés en Asie sont des vaccins inactivés. Nous retiendrons comme type de description le vaccin fabriqué à partir de la souche Nakayama cultivée sur cerveau de souriceau, hautement purifiée, inactivée par le formaldéhyde et lyophilisée ; elle est préparée depuis 1954 par l'Institut de recherche Biken de l'université d'Osaka et disponible en France dans le cadre d'une ATU nominative réservée aux centres de vaccinations internationales sous le nom de Jevax®. Ce vaccin est autorisé aux États-Unis, au Canada et dans de nombreux pays d'Europe.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

On administre trois doses de 1 ml par voie sous-cutanée les jours J0, J7 et J21 à 28. On peut, si nécessaire, recourir à un protocole accéléré (J0, J7, J14), mais en sachant que la réponse immunitaire sera moins bonne. Les enfants de 1 à 3 ans recevront une dose de 0,5 ml ; on s'abstiendra de vacciner les nourrissons de moins de 1 an. On peut envisager des injections de rappel à intervalles de un à trois ans.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C. Après reconstitution, le vaccin doit être conservé à la même température et utilisé dans les huit heures. Il ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

On prendra en considération les grandes variations du risque et des saisons de transmission, d'une région à l'autre. La vaccination est à envisager pour les personnes qui vont séjourner en zone rurale plusieurs semaines dans une région d'endémie, ou pendant la saison de transmission épidémique. En revanche, il ne semble pas pertinent de recommander la vaccination pour tous les voyageurs qui se rendent en Asie, du fait du faible risque d'infection actuel et du pourcentage très élevé d'infections inapparentes. Mais il convient de conseiller très instamment à tous les voyageurs de prendre les précautions qui s'imposent pour se protéger contre les piqûres d'insectes (moustiquaires, répulsifs...).

On conseillera aussi de différer le départ à l'étranger à dix jours après la vaccination, en raison du risque de réaction allergique tardive.

Associations vaccinales

Rien ne s'oppose *a priori* à ce que l'on associe ce vaccin à d'autres vaccins, si ce n'est le manque actuel d'expérience sur ce point. Il convient donc d'être prudent dans l'établissement d'un schéma de vaccinations multiples. Si les vaccins ne sont pas administrés le même jour, il est recommandé de respecter un intervalle minimum d'une semaine entre les deux injections.

Effets indésirables

Une réaction au point d'injection (sensibilité au toucher, rougeur, tuméfaction...) peut survenir dans les 48 heures suivant la vaccination chez environ 20 % des vaccinés.

Environ 10 % des personnes vaccinées peuvent ressentir les effets indésirables suivants : fièvre, céphalées, malaise, éruption cutanée, frissons, vertiges, myalgies, nausées, vomissements et douleurs abdominales.

Quelques rares manifestations neurologiques, telles l'encéphalite ou l'encéphalopathie, ont été recensées à raison d'environ 1 à 2,3 cas/million dans le cadre de la surveillance exercée au Japon entre 1965 et 1973 (MMWR 1993).

Depuis 1989, un nouveau type de réactions indésirables a été signalé en Australie, en Europe et en Amérique du Nord, caractérisé par l'urticaire et un œdème de Quincke des extrémités, du visage et de l'oropharynx. La fréquence de ces réactions d'hypersensibilité graves immédiates ou retardées (10 à 17 jours après l'injection) est de l'ordre de 60/10 000 vaccinés. Ainsi, il y a quelques années, on a constaté une augmentation de l'incidence et, surtout, une aggravation de ces réactions, qui ont parfois nécessité une hospitalisation

pour administrer une thérapeutique par stéroïdes injectables. Ces effets sont apparus après un délai médian de 12 heures après la première dose, 3 jours après la deuxième dose, et parfois jusqu'à 2 semaines après la troisième dose. Certains effets sont apparus après une deuxième ou troisième dose, alors que les injections précédentes n'avaient provoqué aucune réaction sensible. Les réactions seraient plus fréquentes et plus importantes chez les personnes ayant des antécédents de sensibilisation. Les causes de cette réactogénicité n'ont pas été identifiées ; on ignore en particulier si elles sont liées à certains constituants ou à certains lots (*MMWR* 1993).

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

En dehors des contre-indications communes à toutes les vaccinations, y compris les deux premiers trimestres de la grossesse, bien qu'il s'agisse d'un vaccin inactivé, on ne retiendra qu'une contre-indication : soit une réaction allergique à une dose antérieure de vaccin (urticaire généralisé, œdème de Quincke, crise d'asthme), soit une hypersensibilité aux protéines murines cérébrales, au thiomersal ou au formaldéhyde.

Efficacité

Elle est estimée d'après la sérologie et appréciée sur les résultats épidémiologiques.

On admet qu'un titre neutralisant égal ou supérieur à 0,1 UI/ml (déterminé par la technique préconisée par Biken) est présumé protéger contre une infection naturelle. Le schéma vaccinal asiatique, qui comprend deux doses (à quatre semaines d'intervalle), s'est révélé efficace lors d'une étude contrôlée menée en Thaïlande, où le vaccin a montré une efficacité vaccinale globale de 91 %. Les études effectuées aux États-Unis ont établi que, pour obtenir une efficacité comparable, il fallait une troisième injection. Cette meilleure efficacité du vaccin chez les Asiatiques a été attribuée à la très large distribution des *Flavivirus* en Asie (Dengue, West-Nile...) par rapport à l'Amérique du Nord. Ces nombreuses infections hétérologues faciliteraient la protection induite par le vaccin, qui jouerait sur un effet de rappel.

L'efficacité épidémiologique semble avoir été démontrée au Japon par la réduction significative des cas d'encéphalite japonaise à la suite des campagnes de vaccination réalisées chez les enfants.

Bibliographie

- **Recommandations sanitaires aux voyageurs.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 25-26 : 117-28.
 - Anderson MM, Ronne T.
Side effects with Japanese encephalitis vaccine.
Lancet 1991 ; 337 : 1044.
 - Centers for Disease Control and Prevention.
Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine : Recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP).
MMWR 1993 ; n° RR-1 : 1-15.
 - OMS.
Encéphalite japonaise. Vaccin inactivé contre le virus de l'encéphalite japonaise.
Releve Epidemiol Hebd 1994 ; 69 : 113-8.
 - OMS.
Vaccins contre l'encéphalite japonaise.
Releve Epidemiol Hebd 1998 ; 44 : 337-44.
 - Ruff TA, Eisen D, Fuller A, *et al.*
Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine.
Lancet 1991 ; 338 : 881-2.
 - Tsai TF, Chang GJJ, Yu YX.
Japanese encephalitis vaccines.
In : Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*.
Philadelphia : Saunders, 1999 : 672-710.
-

La vaccination contre la fièvre jaune

La fièvre jaune est une zoonose due au virus amaril (famille des *Flaviviridae*) ; elle est transmise par des moustiques (*Aedes*, *Haemagogus*) et est caractérisée chez l'homme par une hépato-néphrite grave. Elle sévit dans la zone intertropicale d'Afrique et d'Amérique sur le mode endémo-épidémique.

Si beaucoup d'agents responsables des grandes épidémies historiques ont disparu ou ont vu leur diffusion limitée, le virus amaril et la fièvre jaune restent d'actualité : l'éradication totale n'est pas possible et le contrôle de l'endémie amarile ne donne des résultats que si des mesures prophylactiques rigoureuses sont maintenues. Le moindre relâchement de celles-ci permet la réapparition de flambées épidémiques. Plusieurs pays africains en ont fait récemment la cruelle expérience. Entre 2000 et 2004, 1 927 cas et 425 décès ont été déclarés en Afrique.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

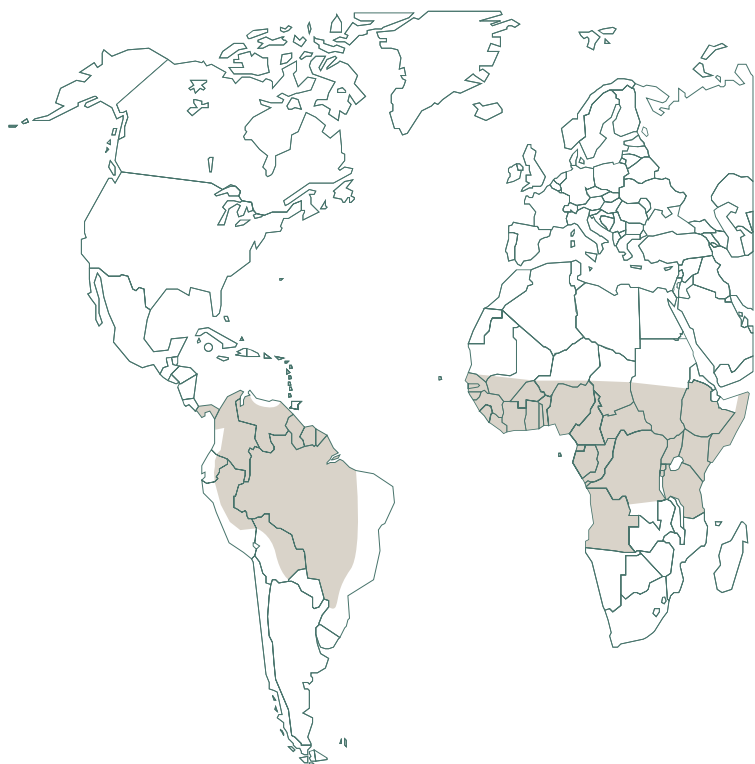
Clinique

La forme typique débute brutalement après une incubation de trois à six jours et se déroule avec une allure cyclique comportant deux phases séparées par une courte période de rémission le troisième ou quatrième 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 ;

FIGURE 1

Carte des zones d'endémicité amarile en Amérique et en Afrique



Source : d'après *Voyages internationaux et santé*, OMS-Genève, 2005.

■ **phase jaune ou hépato-rénale**, qui s'annonce par une reprise de la fièvre et comporte un ictère qui fonce progressivement, des vomissements de sang digéré (*vomito negro*), une oligurie qui s'accompagne d'une albuminurie et peut aboutir à l'anurie. Des hémorragies touchent toutes les muqueuses. Les anomalies neurologiques sont constantes : anxiété, agitation ou prostration.

L'évolution se fait soit vers la mort, généralement entre le sixième et le dixième jour, soit vers la guérison, sans séquelles et avec une immunité solide et durable. La létalité est très variable selon les épidémies ; elle est de l'ordre de 10 à 50 % des formes cliniquement patentés.

Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur :

■ l'isolement ou la mise en évidence du virus et/ou d'antigènes viraux à partir du sang d'un malade ou d'un prélèvement d'autopsie et son identification, en se rappelant que la virémie est précoce et de courte durée ;

- la mise en évidence de l'apparition ou de l'augmentation des anticorps spécifiques dans le sérum du malade au cours de la maladie ; ils apparaissent à la fin de la première semaine de la maladie et certains persistent plusieurs années ;
- la recherche de lésions histologiques pathognomoniques de la fièvre jaune sur un fragment de foie prélevé sur le cadavre (la biopsie hépatique est rigoureusement contre-indiquée chez le sujet vivant, en raison d'un risque hémorragique) ;
- la mise en évidence du virus par des techniques de biologie moléculaire.

Épidémiologie

Écologie

Le virus amaril est entretenu dans la nature par transmission biologique entre des mammifères, principalement des singes, par l'intermédiaire de certains *Culicidae* : *Aedes*, *Haemagogus*. Chez ces moustiques, le virus se multiplie (période d'incubation extrinsèque) et est transmis, par piqûre, à des mammifères réceptifs chez lesquels il provoque une virémie transitoire suivie d'une immunité durable (singes). En Afrique, plusieurs espèces d'*Aedes* sont des vecteurs reconnus ou potentiels. En Amérique, le virus est également transmis par *Haemagogus*, genre voisin mais bien distinct. Actuellement, on considère que la zone d'endémicité amarile, où le virus est susceptible de circuler, se situe en Afrique entre le 15° degré de latitude Nord et le 15° degré de latitude Sud, et en Amérique entre le 10° degré de latitude Nord et le 20° degré de latitude Sud.

Caractéristiques épidémiques

On distingue classiquement :

- **un cycle selvatique ou sauvage (forestier)**, entre moustiques et singes, essentiellement enzootique, touchant accidentellement l'homme lorsque celui-ci pénètre dans cet écosystème ; il s'agit de cas sporadiques ou de petites épidémies limitées à quelques cas ; les victimes sont surtout des hommes de 15 à 40 ans (travailleurs forestiers) ;
- **une fièvre jaune urbaine**, lorsque la densité humaine est plus importante, que des vecteurs domiciliaires ou péri-domiciliaires sont présents en abondance et que le virus est introduit dans cet écosystème. On court alors le risque d'épidémies explosives, massives et meurtrières. *Aedes aegypti* est le vecteur essentiel ; il existe une forme intermédiaire, rurale, caractérisée par des épidémies limitées.

Surveillance

L'efficacité de la prophylaxie repose sur une surveillance attentive et constante de la zone endémique au niveau :

- des populations de singes (éventuelles épizooties en Amérique du Sud) ;
- des populations de moustiques (indice habitation, indice réceptif, indice de Breteau pour *Aedes aegypti*) ;

- des malades suspects de la fièvre jaune, dont il convient d'assurer le diagnostic.

Critères de déclaration des cas

Le diagnostic biologique n'est pas toujours disponible et prend du temps. La déclaration des cas doit se faire quand il s'agit d'une affection fébrile aiguë d'apparition brutale avec ictère et un ou plusieurs des signes suivants : hémorragies, vomissements, signes d'encéphalite, atteinte rénale, bradycardie, évolution fatale en moins de onze jours chez un patient revenant d'une zone d'endémie et non vacciné. La fièvre jaune est une maladie à déclaration obligatoire et fait l'objet d'une surveillance internationale.

Centres de référence

- Centre national de référence des arbovirus : Centre de recherche Mérieux-Pasteur, Unité de biologie des infections virales émergentes, 21 avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon cedex 7.
- Centre national de référence des arbovirus, Laboratoire associé : Service de santé des armées, Laboratoire de diagnostic des arbovirus, IMTSSA-Le Pharo, BP 46, 13998 Marseille Armées.
- Centre national de référence des arbovirus (dengue, fièvre jaune) et virus *Influenzae* dans la région Antilles-Guyane : Institut Pasteur de la Guyane, Laboratoire de virologie, 23 avenue Louis-Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne cedex.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Le vaccin de Dakar a été abandonné. La dizaine d'établissements agréés par l'OMS qui fabriquent le vaccin amaril utilisent tous la même souche Rockefeller 17 D, atténuée par passages sur embryons de poulet. Le vaccin est préparé sur œufs de poule embryonnés exempts de virus de leucose aviaire. Certains fabricants du vaccin ajoutent à la préparation un stabilisant qui confère au vaccin une relative thermostabilité autorisant l'exposition à température ambiante au cours du transport vers les centres de vaccination.

Le vaccin commercialisé en France actuellement est le Stamaril® (Sanofi Pasteur/Sanofi Pasteur MSD). Une dose de vaccin doit contenir au moins 1 000 DL 50 (doses létales pour 50 % des souris).

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin est administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire, à la dose de 0,5 ml (dosage unique). Il se présente sous forme de poudre. La suspension

vaccinale est reconstituée en injectant le solvant dans l'ampoule ou le flacon de poudre. Après reconstitution, le vaccin doit être administré immédiatement (présentation unidose) ou dans les six heures suivant sa reconstitution, à condition qu'il ait été conservé au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C (présentation multidose).

La vaccination comporte une seule dose de vaccin.

Ce vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations, législation et conduite à tenir

La vaccination est fortement recommandée, dès l'âge de 6 mois, aux personnes voyageant en zone endémique, même pour une courte durée, et *a fortiori* y résidant ; elle peut également être exigée chez les personnes non vaccinées se rendant d'une zone endémique dans une zone réceptive. La vaccination doit être inscrite sur un certificat international signé par un centre de vaccination accrédité et précisant le numéro du lot de vaccin utilisé. Le certificat est valable dix ans ; le vaccin protège à partir du dixième jour qui suit la date de la primo-vaccination, ou immédiatement si l'injection de rappel a lieu avant l'expiration du délai de dix ans.

En France, la vaccination ne peut être effectuée que dans un centre accrédité par le ministre chargé de la santé (voir la liste de ces centres en Annexe 8) ; la vaccination est obligatoire en Guyane française à partir de l'âge de 6 mois. Le règlement sanitaire international autorise tout État se trouvant en zone de réceptivité à exiger de toute personne âgée d'au moins 1 an pénétrant sur son territoire un certificat de vaccination international à jour. Rappelons que la vaccination contre la fièvre jaune n'est pas exigée par certains États pourtant situés en zones d'endémicité.

Associations vaccinales

Le vaccin amaril peut être administré simultanément, mais en deux sites d'injection séparés, avec le vaccin contre l'hépatite A, le vaccin polysidique Vi contre la typhoïde, le vaccin rougeoleux. Il ne doit pas être utilisé en association avec un médicament cytotoxique.

Effets indésirables

Environ 25 % des sujets vaccinés peuvent présenter de légères réactions de type douleur, érythème ou œdème au site d'injection.

Dans moins de 10 % des cas, on peut observer une légère réaction générale avec fièvre, céphalées et myalgies, qui surviennent deux à dix jours après l'injection. Ces effets transitoires (de quelques heures à deux jours) disparaissent spontanément sans aucune séquelle.

Les réactions d'hypersensibilité immédiates comme une éruption cutanée, de l'urticaire ou de l'asthme, tout comme des troubles neurologiques de type

encéphalite, sont extrêmement rares, avec une incidence inférieure à un cas pour un million de doses.

La vaccination peut néanmoins provoquer des réactions sévères et parfois fatales. En 2001, deux cas de fièvre hémorragique fatale associés à la souche 17 D du vaccin sont survenus au Brésil, ainsi que cinq cas de défaillance polyviscérale chez quatre résidents des États-Unis et un résident australien. Dans six cas sur sept, les malades sont décédés (Vasconcelos, 2001). Aucun cas de défaillance polyviscérale associée au vaccin contre la fièvre jaune n'avait été signalé avant 1996 (environ 1 cas/200 000 ou 1 cas/40 000 chez les sujets âgés de plus de 60 ans).

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les contre-indications sont celles des vaccins viraux vivants :

- affections malignes évolutives ;
- déficits immunitaires congénitaux et acquis, traitements immunodépresseurs, par corticoïdes au long cours, ou cytotoxiques ;
- allergie prouvée à l'un des composants du vaccin, notamment aux protéines de l'œuf ; la vaccination est néanmoins possible en procédant à une désensibilisation sous surveillance médicale ;
- nourrissons âgés de moins de 6 mois. Néanmoins, en contexte épidémique, on vaccinera les nourrissons à partir de 4 mois, les bébés plus jeunes étant placés sous moustiquaire.

L'utilisation du vaccin contre la fièvre jaune est déconseillée pendant toute la durée de la grossesse, excepté si un séjour ou un voyage en zone d'endémie ne peuvent être reportés. Dans ce cas, la vaccination est nécessaire en raison de la gravité de la maladie.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

En cas de fièvre, maladie aiguë, maladie chronique évolutive, il est préférable de différer la vaccination.

Pour la vaccination des patients infectés par le VIH : chez les sujets symptomatiques ou quand les CD4 sont inférieurs à 200/mm³ ou si la charge virale est élevée, il est préférable d'éviter la vaccination amarile ; pour les autres patients infectés par le VIH, la vaccination peut être pratiquée.

Dans certains cas particuliers, la vaccination amarile peut être prescrite chez des malades ayant reçu un traitement immunosuppresseur ; il est prudent de ne pratiquer la vaccination qu'un mois après l'arrêt du traitement, après s'être assuré, dans tous les cas, de la normalité des paramètres biologiques.

Une épreuve de tolérance est indiquée chez les sujets allergiques : injection intradermique de 0,1 ml de vaccin, suivie, en l'absence de réaction dans

un délai de 10 à 15 minutes, de l'injection sous-cutanée du reste de la dose, soit 0,4 ml.

Une analyse réalisée par les centres américains de contrôle et de prévention des maladies (*US Centers for Disease Control and Prevention*) et concernant la période 1990-1998 a montré que des événements indésirables graves (neurologiques ou systémiques persistant plus de 48 heures) touchaient plus fréquemment les personnes de 65 ans et plus. C'est pourquoi l'état de santé de ces personnes, quand elles se rendent en zone épidémique de fièvre jaune, doit être évalué avant la vaccination. Les événements indésirables doivent être soigneusement surveillés durant les dix jours suivant la vaccination (voir *supra* « Effets indésirables »).

La décision de vacciner ces voyageurs doit être prise en considérant le rapport bénéfice/risque : réaction rare à la vaccination et risque de fièvre jaune contractée lors du séjour en zone endémique.

Efficacité

La durée de l'immunité conférée par la vaccination est certainement très supérieure aux dix ans admis par précaution pour la validité du certificat sanitaire international. On a ainsi retrouvé des anticorps neutralisants chez d'anciens soldats américains vaccinés trente ans auparavant et n'ayant depuis été soumis à aucun contact avec le virus amaril.

Bibliographie

■ **Progrès de la lutte contre la fièvre jaune en Afrique.**

Relevé Epidemiol Hebd 2005 ; 80 : 50-5.

■ Chan RC, Penney DJ, Little D, Carter IW, Roberts JA, Rawlinson WD.

Hepatitis and death following vaccination with 17D-204 yellow fever vaccine.

Lancet 2001 ; 358 (9276) : 121-2.

■ Martin M, Tsai TF, Cropp B, Chang GJ, Holmes DA, Tseng J, Shieh W, *et al.*

Fever and multisystem organ failure associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of four cases.

Lancet 2001 ; 358 (9276) : 98-104.

■ OMS.

Fièvres hémorragiques virales.

Ser Rapp Techn 1985 ; 721 : 142 p.

■ OMS.

Lutte contre la fièvre jaune en Afrique.

Genève : OMS, 1987 : 96 p.

■ OMS.

Voyages internationaux et santé.

Situation au 1^{er} janvier 2005.

Genève : OMS, 2005 : 218 p.

■ Rodhain F.

Arboviroses.

Encycl Med Chir, Maladies infectieuses, 8062 A10.

Paris : Éditions techniques, 1995 : 16 p.

■ Vasconcelos PF, Luna EJ, Gallet R, Silva LJ, Coimbra TL, Barros VL, *et al.*

Serious adverse events associated with yellow fever 17DD vaccine in Brazil : a report of two cases.

Lancet 2001 ; 358 (9276) : 91-7. Erratum in : *Lancet* 2001 ; 358 (9278) : 336.

La vaccination contre la grippe

La grippe est une infection respiratoire aiguë très contagieuse, cosmopolite, saisonnière (automne-hiver dans notre hémisphère). Elle est due à un virus non spécifique de l'homme, *Myxovirus influenzae*, dont il existe trois types, A, B et C, tous pathogènes, sans immunogénicité croisée entre eux. Le type A est le plus virulent et le plus épidémiogène.

La grippe est une maladie paradoxale, souvent considérée comme bénigne par le grand public, car elle est confondue avec des affections pseudo-grippales relevant d'autres agents étiologiques, alors qu'elle est responsable d'un nombre élevé de décès, même au cours des périodes dites inter-épidémiques. Elle constitue donc un problème majeur de santé publique, contre lequel la vaccination reste le principal outil de lutte.

La grippe aviaire n'est pas traitée dans ce chapitre, mais l'ensemble des informations concernant cette maladie se trouve sur le site interministériel <http://www.grippeaviaire.gouv.fr>. Il existe aussi une plateforme téléphonique : Infos Grippe Aviaire : 0825 302 302 (0,15 euro la minute), de 7 h à 22 h, 7 jours sur 7.

Dans le cadre de la collection « Repères pour votre pratique » publiée par l'Inpes à l'intention des professionnels de santé, un guide intitulé *Conduites à tenir en cas de risque de pandémie grippale à H5N1* a été réalisé : il présente les éléments caractéristiques de la maladie, les moyens de la détecter, la prise en charge du malade et la conduite à tenir.

RAPPEL CLINIQUE, DIAGNOSTIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Après une incubation de 24 à 48 heures, le début de la maladie est le plus souvent brutal et se caractérise par une fièvre élevée, des frissons, une asthénie intense, des courbatures, des céphalées, des douleurs diverses. On observe souvent des signes d'irritation laryngo-trachéale, bronchitique ou conjonctivale. Fièvre et douleurs durent trois ou quatre jours et la courbe thermique peut revêtir un aspect diphasique. Une guérison rapide est habituelle, mais la convalescence est longue, avec une asthénie persistante. La létalité peut être élevée aux âges extrêmes de la vie, chez les femmes enceintes et les sujets atteints de certaines pathologies : respiratoires, cardiovasculaires, rénales, diabète... La gravité peut être due au virus lui-même (formes « toxiques »), plus souvent aux surinfections bactériennes. Un syndrome de Reye surviendrait plus souvent chez les enfants et au cours d'une infection grippale due au type B.

Le tableau d'aspect grippal est provoqué par de nombreux agents infectieux, viraux ou non, et peut lui-même être très variable, de sorte que l'on ne peut identifier la grippe « vraie » qu'au laboratoire, surtout au début d'un épisode épidémique. L'aspect épidémique lui-même, si typique de la grippe, n'est pas rigoureusement constant et peut être provoqué par d'autres virus : *Paramyxovirus parainfluenzae*, adénovirus, virus respiratoire syncytial...

En période épidémique, il est indispensable d'isoler des souches virales pour déterminer la souche circulante, apprécier l'efficacité des vaccins, mettre à jour leur composition et adapter les mesures de contrôle. En période inter-épidémique, le diagnostic repose sur *les examens biologiques*.

Les prélèvements doivent être faits dans les trois premiers jours qui suivent l'apparition des signes cliniques : on effectue soit un écouvillonnage rhinopharyngé, soit un prélèvement de sécrétion bronchique. Les antigènes du virus grippal peuvent être détectés directement par immuno-fluorescence ou par immuno-chromatographie. Le virus peut être isolé sur œufs de poule embryonnés ou sur cultures cellulaires et identifié par inhibition de l'hémagglutination, de préférence avec du sérum de furet ayant été infecté par le virus grippal, beaucoup plus spécifique. La culture permet de préciser les caractéristiques de la souche A ou B, les hémagglutinines et les neuraminidases portées par le virus ainsi que le variant en cause. La PCR constitue également une technique sensible, rapide, permettant d'apporter des précisions quant au type.

Les anticorps peuvent être titrés sur deux prélèvements de sang, pratiqués l'un à la phase aiguë de la maladie, le plus précocement possible, le second dix à quinze jours plus tard. La sérologie n'a qu'un intérêt rétrospectif.

Critères de diagnostic clinique

- Fièvre d'apparition brutale, dépassant 39 °C.
- Myalgies.
- Signes respiratoires.

Ces critères cliniques concernent tous les syndromes grippaux.

Rappel épidémiologique

Une épidémie de grippe se caractérise par son apparition soudaine, sa diffusion à caractère explosif (incubation très courte), sa propagation sans entrave possible, hormis la vaccination (éventuellement la chimioprophylaxie). Le virus se transmet essentiellement par voie aérienne.

L'épidémie s'explique par la diffusion de nouveaux variants de virus grippaux du type A dans une population non immune vis-à-vis de celui-ci. Ces variations se font selon deux modalités :

- les glissements répondent à des modifications mineures portant sur quelques acides aminés de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase, avec sélection, par une population immunisée, de virus ayant subi une mutation ponctuelle ;
- les cassures (ou sauts) correspondent à la naissance d'un nouveau virus par changement complet de l'hémagglutinine et/ou de la neuraminidase, en général à la suite d'une recombinaison génétique entre souches humaine et animale avec échange de segments d'ARN codant (des gènes correspondant à) l'hémagglutinine et/ou la neuraminidase. L'émergence de souches recombinantes, de souches animales mutées adaptées à l'homme ou la réapparition d'une souche avec hémagglutinine ou neuraminidase qui n'ont pas circulé depuis des décennies génèrent des pandémies grippales, à savoir des épidémies caractérisées par un nombre de cas et de décès particulièrement élevé et touchant l'ensemble de la planète.

Surveillance

- Des groupes régionaux d'observation de la grippe (Grog) associant médecins généralistes libéraux, médecins d'urgences, médecins militaires, pédiatres, pharmaciens d'officine, services de médecine d'entreprise transmettent chaque semaine, pendant la saison de la grippe (octobre-avril), toute une série d'informations spécifiques sur la morbidité hebdomadaire des infections respiratoires aiguës et l'absentéisme dans certains groupes, ainsi que des prélèvements de leurs patients suspects de grippe, afin de permettre l'isolement des virus en cause.
- Le réseau Sentinelles, animé par l'Inserm U707, collecte tout au long de l'année le nombre hebdomadaire de consultations pour syndromes grippaux.
- La surveillance de la mortalité est assurée d'octobre à avril par un réseau de vingt-deux Ddass qui, chaque semaine, notifient le nombre de certificats de décès « toutes causes » et de décès par grippe reçus et décrivent les principales caractéristiques des personnes décédées de grippe.
- La surveillance des formes sévères a débuté à travers un réseau de réanimation et d'urgences pédiatriques. Elle ne sera pas renouvelée en l'état, mais devrait se poursuivre par l'exploitation des données provenant chaque jour des services d'urgences de la métropole.

Ces deux derniers systèmes de surveillance ont été mis en place pour répondre à une éventuelle pandémie grippale. Chaque siècle est frappé par deux ou trois pandémies et la dernière remonte à 1968. Tout est donc mis en œuvre pour préparer le pays à l'arrivée d'un nouveau virus.

Un bulletin hebdomadaire résumant les données de ces systèmes de surveillance est disponible pendant la saison hivernale sur le site de l'InVS.

Centres de référence

- Centre national de référence du virus *influenzae*-Région Nord : Institut Pasteur, Unité de génétique moléculaire des virus respiratoires, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.
- Centre national de référence du virus *influenzae*-Région Sud : Laboratoire de virologie, Domaine Rockefeller, 8 avenue Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

En France comme dans d'autres pays industrialisés, les vaccins utilisés sont des vaccins inactivés préparés à partir de virus cultivés sur œufs de poule embryonnés exempts du virus de leucose aviaire, fragmentés, inactivés, purifiés et concentrés. Les vaccins sont composés soit d'antigène de surface du virus grippal, soit de virion fragmenté. Ils contiennent les souches de virus grippal choisies chaque année en fonction des données épidémiologiques, selon les recommandations de l'OMS. Chaque année, en février, la composition du vaccin est décidée au niveau européen.

À titre d'exemple, la composition recommandée pour la campagne de 2005-2006 (hiver hémisphère nord) est la suivante :

- A/New Caledonia/20/99 (H1N1) - souche analogue dérivée IVR-116.
- A/California/7/2004 (H3N2) - souche analogue NYMC X-157 dérivée de A/New York/55/2004.
- B/Shanghai/361/2002 - souche analogue B/Jiangsu/10/2003.

Chaque valence comprend au moins 15 microgrammes d'hémagglutinine pour une dose vaccinate.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins classiques sans adjuvants, ayant tous la même composition, sont les suivants : Agrippal®, Fluarix®, Fluvirine®, Immugrip®, Influvac®, Mutagrip®, Previgrip®, Vaxigrip®, Vaxigrip Enfants®.

Le vaccin se présente dans une seringue préremplie soit de 0,5 ml de vaccin, soit de 0,25 ml, adaptée à l'enfant. Le vaccin est administré par voie intramusculaire aux doses suivantes :

- Enfants de 6 à 35 mois : une dose de 0,25 ml.

- Adultes et enfants âgés de plus de 36 mois : une injection de 0,5 ml.

Pour les enfants de moins de 8 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée au moins quatre semaines plus tard [tableau 1].

TABLEAU I

Vaccination antigrippale de l'enfant

Âge	Dose	Nombre de doses	Voie d'administration
6-35 mois	0,25 ml	1 ou 2*	IM
3-8 ans	0,5 ml	1 ou 2*	IM
9 ans et plus	0,5 ml	1	IM

* 2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

Un vaccin comportant un adjuvant à base de squalène, Gripguard®, est recommandé pour certains types de patients de 65 ans et plus, en particulier chez les sujets à risque de complications associées.

Pour l'adulte, il existe un vaccin associant anatoxine tétanique purifiée et vaccin grippal inactivé de composition identique, utilisable dans les mêmes conditions.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

La politique vaccinale vise à protéger les personnes pour lesquelles la maladie représente un danger : l'accent a été mis sur la prévention de la mortalité plutôt que sur celle de la morbidité. En conséquence, le vaccin grippal est fortement recommandé aux :

- personnes âgées de 65 ans et plus ;
- personnes atteintes d'une des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques purs et primitifs ; drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose ; diabète insulino-dépendant ou non insulino-dépendant ne pouvant être équilibrés par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires (chez les personnes atteintes par le VIH, l'indication doit être faite par l'équipe qui suit le patient) ;
- personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge ;
- enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile).

En effet, ce sont les sujets dont la santé est fragilisée qui sont le plus susceptibles de succomber à une atteinte par le virus grippal, du fait de la virulence de la souche ou d'une complication infectieuse. Selon les années, la grippe constitue ainsi la première ou la deuxième cause de mortalité par maladie infectieuse en France. Dans la majorité des cas (de l'ordre de 80 %), ces décès touchent des sujets de plus de 65 ans.

Lors des pandémies, on constate une mortalité élevée chez des sujets sans facteurs de risque identifiables, jeunes ou femmes enceintes.

- Mais la vaccination grippale est également recommandée aux personnes susceptibles de disséminer le virus, notamment les professionnels de santé, le personnel d'institutions spécialisées et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque, ainsi que le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions, le personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides) ;
- elle peut aussi être justifiée pour toutes les personnes désirant éviter l'indisponibilité consécutive à une grippe.

Ces dernières années, le taux de couverture vaccinale contre la grippe est d'un peu plus de 20 % dans la population française âgée de plus de 15 ans, et de plus de 65 % chez les personnes de plus de 65 ans (enquête : Groupe d'études et d'information sur la grippe – GEIG/Sofres). Une forte incitation du personnel soignant vise à prévenir la grippe chez des personnes exposées à des maladies infectées, mais aussi à des gripes nosocomiales chez les patients.

Impact socio-économique

Le coût direct et indirect de la grippe est très lourd. En France, il varie, selon l'intensité des épidémies, de un à trois milliards d'euros par an : coût médical et pharmaceutique, hospitalisations, indemnités journalières et pertes professionnelles confondus.

En 1985, après une expérience qui a duré trois années, la Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) a donné son accord pour que le vaccin grippal soit pris en charge pour les personnes âgées (de 65 ans et plus). Ce bénéfice a été ultérieurement étendu, quel que soit leur âge, aux personnes atteintes de l'une des huit affections de longue durée précisées par l'arrêté du 10 juillet 1990 fixant le programme du Fonds national de prévention (*Journal officiel* du 18 juillet 1990).

Effets indésirables

Il se produit souvent une légère douleur au point d'injection, pouvant persister jusqu'à deux jours. Des réactions générales de type fièvre ou malaise et des myalgies peuvent survenir dans les 6 à 12 heures suivant l'injection et durer de un à deux jours.

La survenue d'un choc anaphylactique est très rare (0,65 cas/million de doses).

De rares cas de vascularites systémiques ont été rapportés dans les quinze jours suivant la vaccination.

Dans une étude rétrospective portant sur les saisons 1992-1993 et 1993-1994 et menée dans quatre États américains, Lasky *et al.* ont établi un risque relatif de survenue de syndrome de Guillain-Barré dans les six semaines suivant la vaccination, de l'ordre de 1,7, soit un peu plus d'un cas additionnel pour un million de personnes vaccinées.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité avérée aux substances actives, à l'un des excipients, aux œufs, aux protéines de poulet, aux substances présentes à l'état de traces, tels certains antibiotiques.

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

Efficacité

L'efficacité sérologique est difficile à établir avec précision ; elle serait de l'ordre de 60 à 90 % selon les vaccins et les catégories de personnes (âge, pathologies chroniques). Il faut par ailleurs ne pas oublier que les anticorps titrés au cours des enquêtes ne sont pas à proprement parler les anticorps protecteurs. La persistance des anticorps est limitée dans le temps.

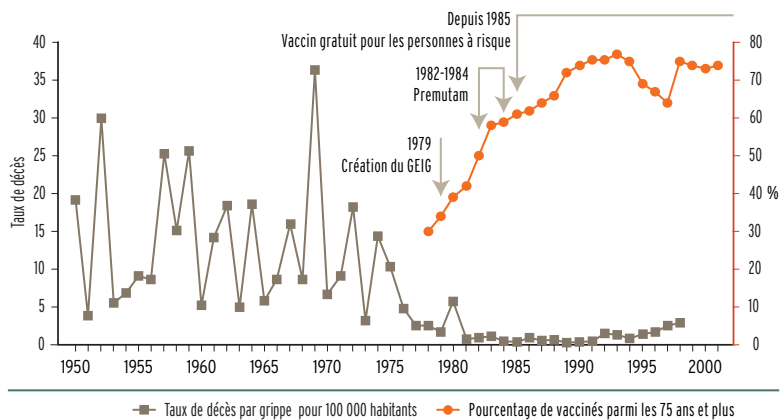
L'efficacité épidémiologique est encore plus difficile à chiffrer, mais, paradoxalement, on peut montrer qu'elle est supérieure aux apparences. En effet, une partie des personnes vaccinées fera néanmoins un syndrome grippal, mais causé par un agent autre que *Myxovirus influenzae*. L'établissement du taux de protection chez les vaccinés par rapport à un groupe témoin représentatif sera donc vraisemblablement sous-évalué. La **figure 1** montre l'évolution de la mortalité attribuée à la grippe et la couverture vaccinale des patients de 75 ans et plus, de 1950 à 2001.

À noter :

- Les décès attribués à la grippe ne représentent qu'une partie des décès provoqués par les épidémies de grippe. Cependant, le taux de mortalité attribué à la grippe constitue un marqueur très spécifique des effets du virus grippal sur la mortalité.
- Les personnes âgées de 75 ans et plus, et de 65 ans depuis 1999, ne sont pas les seules à être vaccinées contre la grippe. Cependant, elles constituent une population particulièrement menacée par les complications de la grippe interpandémique et, à ce titre, elles sont au « cœur de la cible » des campagnes annuelles de vaccination gratuite.
- Le taux de couverture vaccinale chez le personnel soignant reste très faible (20-30 %).
- Une expérience « Premutam » de vaccination contre la grippe a été proposée aux personnes âgées par la Caisse nationale de l'assurance maladie des

FIGURE 1

Évolution de la mortalité attribuée à la grippe et de la couverture vaccinale antigrippale des patients de 75 ans et plus. France, de l'hiver 1950-1951 à l'hiver 2000-2001



Source : Réseau Grog (Open Rome) – Données : Inserm (SC8), Insee, Cnamts, GEIG.

travailleurs salariés (Cnamts) ; elle a été menée pendant trois hivers consécutifs (1982-1984). Au terme de cette expérience, la Cnamts a mis en place les campagnes annuelles de vaccination grippale que nous connaissons aujourd'hui.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination anti-grippale pour les voyageurs.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 155.
- **Calendrier vaccinal 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 142-7.
- **Composition recommandée des vaccins anti-grippaux pour la saison 2005-2006.**
Releve Epidemiol Hebd 2005 ; 8 : 74-5.
- Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, DeStefano F, Black SB, *et al.*
Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents.
Pediatrics 2003 ; 112 : 815-20.
- Ghendon Y.
Influenza : its impact and control.
Rapp Trim Statist Sanit Mond 1992 ; 45 : 306-11.
- Hannoun C.
La grippe.
Encycl Méd Chir. Maladies infectieuses, 8069A-10. Paris : Éditions techniques, 1993 : 17 p.
- Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D, *et al.*
The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines.
N Engl J Med 1998 ; 339 : 1797-802.
- Nicholson K, Snacken R, Palache AM.
Influenza immunization policies in Europe and the United States.
Vaccine 1995 ; 13 : 365-9.

La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Les infections à *Haemophilus influenzae* de type b sont fréquentes et graves chez les nourrissons et les jeunes enfants avant 5 ans. Le caractère invasif est lié à une capsule et seules les souches d'*Haemophilus influenzae* b capsulées sont responsables des infections sévères, alors que les souches non capsulées (non b) sont la cause d'otites et de surinfections bronchiques. La capsule d'*Haemophilus influenzae* de type b est un polyside, le polyribosyl-ribitol-phosphate ou PRP, qui est à l'origine des vaccins *Haemophilus influenzae* b.

Les vaccins *Haemophilus* ont pour but de prévenir les redoutables formes invasives, tout particulièrement les infections méningées, mais n'ont pas d'impact sur les otites à *Haemophilus* (parmi les *Haemophilus influenzae* de l'otite moyenne aiguë, moins de 1 % des souches sont de type b). De plus, ils permettent de diminuer le portage pharyngé chez les vaccinés et, donc, de diminuer la circulation de *Haemophilus influenzae* b dans la population.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Les manifestations invasives dues à *Haemophilus influenzae* sont les méningites purulentes, les épiglottites, les bactériémies, les cellulites, les arthrites, les pneumopathies et les ethmoïdites.

Ces infections ont une incidence variable selon les pays : 20 à 60 pour 100 000 enfants de moins de 5 ans aux États-Unis, 52 pour 100 000 en Scandinavie et 27 pour 100 000 en France, soit environ 1 000 cas par an (17/100 000 pour les méningites). Les méningites purulentes sont les plus

fréquentes (environ 60 %), les plus graves par leurs séquelles (10 à 15 % de surdité) et aussi quelques décès (3 %) en France. Les méningites s'observent dans 80 % des cas entre 3 et 18 mois (exceptionnelles avant 3 mois), avec un pic entre 6 et 12 mois. Les épiglottites s'observent plus tardivement (nourrissons et jeunes enfants). Le but de la vaccination est donc de protéger très tôt les jeunes nourrissons. Depuis l'introduction en France de la vaccination Hib en 1992, gr ce à son association avec les vaccins DTCP, la couverture vaccinale est très élevée. L'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b a été divisée par deux entre 1991 et 2004, et l'incidence des méningites a été divisée par dix. La diminution brutale des méningites à Hib, manifeste dès 1993 chez les enfants de moins de 2 ans, a été observée à partir de 1995 chez les enfants de 3 à 4 ans [figures 1 et 2].

Centre de référence

Centre national de référence des *Haemophilus influenzae* : Hôpital Purpan, Laboratoire de microbiologie, 31059 Toulouse cedex 9.

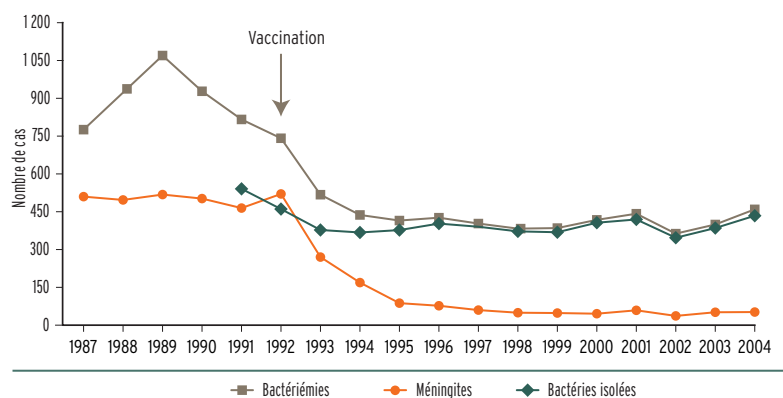
VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

La gravité des infections à *Haemophilus influenzae* de type b a justifié la recherche d'un vaccin efficace, dont le support est le constituant polysaccharidique de la capsule du type b. La virulence de cette bactérie est liée au polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) capsulaire. Or, les anticorps spécifiques dirigés

FIGURE 1

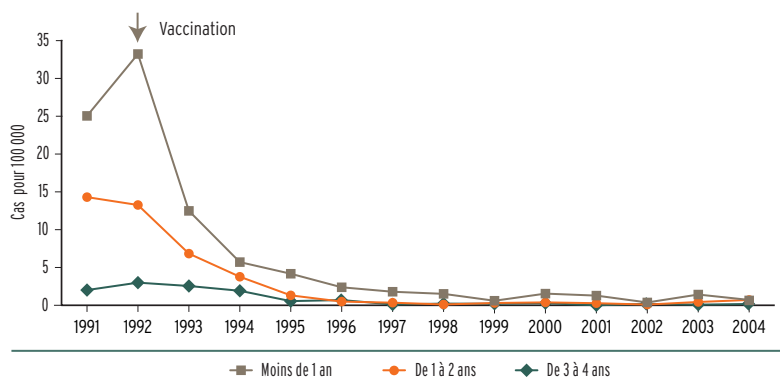
Nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, 1985-2004



Source : réseau Epibac.

FIGURE 2

**Méningites à *Haemophilus influenzae* :
incidence chez les enfants de moins de 5 ans, France 1991-2004**



Source : réseau Epibac.

contre ce polyside sont bactéricides et protecteurs, comme l'ont démontré dès 1933 Fotherghill et Wright. Un premier vaccin, constitué par le PRP seul, a été mis au point et étudié dès 1974 par Peltola. La séroconversion obtenue était médiocre avant 2 ans : 45 % avant 18 mois, 75 % avant 2 ans, 90 % après 2 ans. Ce vaccin ne procurait pas non plus d'effet rappel, quel que soit l'âge. Ce faible pouvoir immunogène avant 2 ans, bien connu pour tous les vaccins polysidiques thymo-indépendants, ne permettait pas d'administrer le vaccin aux nourrissons, cibles essentielles pour la protection recherchée : le développement d'un autre vaccin était donc nécessaire. En conjuguant le vaccin PRP à des protéines, on obtient un meilleur pouvoir immunogène dès les premiers mois de la vie et une réponse immunitaire thymo-dépendante.

Quatre vaccins conjugués sont actuellement disponibles dans le monde et parfaitement étudiés :

- le vaccin conjugué PRP-D, le plus ancien, où une anatoxine diphtérique (analogue de la toxine) est liée au PRP (fabriqué par Connaught) ;
- le vaccin conjugué PRP-T, conjugué à l'anatoxine tétanique (Act-Hib® fabriqué par Sanofi Pasteur, ou Hiberix® fabriqué par GlaxoSmithKline) ;
- le vaccin conjugué PRP-OMP, conjugué à une protéine de membrane externe du méningocoque B (Pédiavax® fabriqué par Merck) ;
- le vaccin conjugué PRP-HbOC, où le PRP est lié par une liaison covalente à une toxine diphtérique mutante non toxique (CRM 197) (Hib Titer®, fabriqué par Wyeth Lederle).

Actuellement, seuls les vaccins conjugués à l'anatoxine tétanique sont utilisés en France.

Ils se présentent sous forme isolée (Act-Hib® , Hiberix®) ou associée dans les vaccins pentavalents acellulaires Infanrix Quinta® et Pentavac® et dans le vaccin hexavalent acellulaire Infanrix Hexa®.

La composition de ces vaccins figure en Annexe 7.

Mode d'administration, conservation

Le vaccin est reconstitué en injectant la suspension du vaccin combiné dans le flacon de poudre du vaccin *Haemophilus influenzae* de type b conjugué. Il doit être administré immédiatement après reconstitution.

L'injection se fait par voie intramusculaire.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

Le vaccin *Haemophilus influenzae* PRP-T est recommandé dès l'âge de 2 mois, en primovaccination, en association avec un vaccin DTCP. On pratique trois injections à un mois d'intervalle (à 2, 3 et 4 mois), avec un rappel à 18 mois.

Pour les enfants non encore vaccinés entre 6 et 12 mois, deux injections de vaccin monovalent suffisent, et le rappel est nécessaire. Pour les enfants âgés de 1 à 5 ans, une seule injection suffit.

La vaccination des cas contacts

En cas de contact avec un cas de maladie invasive (famille ou crèche), une vaccination doit être mise en œuvre (en utilisant le schéma adapté à l'âge). La prophylaxie par la rifampicine sera instaurée simultanément. Le cas index devra aussi être vacciné.

Effets indésirables

Une douleur, rougeur ou tuméfaction au point d'injection survient chez 5 à 30 % des enfants vaccinés. Ces effets locaux sont de légère intensité et peu durables (environ 24 heures).

Une réaction fébrile supérieure à 38,5 °C s'observe chez environ 5 % des nourrissons. L'association avec les vaccins DTCP accentue très peu les réactions telles que fièvre, irritabilité ou cris, dues à ce vaccin.

Des réactions œdémateuses des membres inférieurs ont été très rarement rapportées lors de l'administration de vaccins contenant la valence *Haemophilus influenzae* de type b.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, en particulier à la protéine tétanique ou apparue après une injection antérieure d'un vaccin *Haemophilus influenzae* de type b conjugué.

Efficacité

Réponse sérologique

Deux niveaux d'anticorps anti-PRP sont utilisés pour juger des réponses immunologiques dans les essais : le taux de 0,15 µg/ml, qui est le taux protecteur minimum, et le taux de 1 µg/ml, qui serait prédictif d'une protection efficace à long terme.

Les quatre vaccins ont fait l'objet de nombreux essais : ils sont tous immunogènes avant l'âge de 6 mois, mais le vaccin PRP-D donne les taux les plus faibles et n'est pas utilisé avant 6 mois.

Le vaccin PRP-T et le vaccin PRP-HbOC sont les plus immunogènes après trois doses, bien que le vaccin PRP-OMP donne une meilleure réponse dès la deuxième injection.

Le vaccin PRP-T utilisé en France donne les meilleurs résultats après la troisième injection, si l'on considère le taux élevé d'anticorps de 1 µg/ml. À long terme, les anticorps restent élevés et le rappel à 18 mois produit une réponse supérieure à 1 µg/ml chez près de 100 % des enfants. L'association du PRP-T aux vaccins DTCP n'altère pas le niveau protecteur des anticorps de ces cinq antigènes.

Efficacité clinique

L'essai *princeps* et historique d'efficacité du vaccin PRP-D *versus* placebo a été réalisé en Finlande en 1987. Dans cet essai, on a observé la survenue de 35 infections invasives chez les 50 000 non-vaccinés, contre 4 chez les 50 000 vaccinés. Le vaccin PRP-T a été comparé à cet essai *princeps* et donne une protection supérieure : chez 97 000 nourrissons vaccinés en Finlande (4 mois, 6 mois et 14-18 mois), la protection est totale après deux injections. Après vaccination de 12 000 nourrissons aux États-Unis (Californie et Caroline du Nord), l'efficacité est de 100 %.

La Finlande, qui vaccine les nourrissons depuis 1987, n'observait plus de cas de méningite à *Haemophilus influenzae* de type b dès décembre 1991.

En France, pour l'ensemble de la population, l'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b a diminué de 1,8 à 0,8/100 000 de 1991 à 1995 et s'est stabilisée de 1995 à 2004 (données réseau Epibac, InVS). La diminution de l'incidence des méningites (de 0,8 à 0,09/100 000) est responsable de cette évolution [figure 1].

Si l'on compare les périodes 1991-1992 et 1999-2004, on constate que l'introduction du vaccin *Haemophilus* (PRP conjugué à la protéine tétanique) dans le calendrier vaccinal de l'enfant en 1992 a permis de réduire de 54 % le nombre d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*. Cette réduction

du nombre de cas est surtout notée, pour les méningites, chez les enfants de moins de 5 ans avec, chez les moins de 1 an, une incidence pour 100 000 passant de 25 à 0,7 en 2004. Chez les enfants de 1 à 2 ans, l'incidence décroît de 14,3 à 0,7, et chez ceux âgés de 3 à 4 ans, de 2,01 à 0,17 [figure 2].

Bibliographie

- Infections invasives à *Haemophilus influenzae*, *Listeria monocytogenes*, méningocoque, pneumocoque, streptocoques groupe A et groupe B en France en 1996. Réseau EPIBAC. Épidémiologie des maladies infectieuses en France : Maladies surveillées par le Réseau national de santé publique. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes. *Bull Epidemiol Hebd*, n° spécial mars 1998 ; 48-50.
- Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*. **Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.** Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 91-5. <http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- Dabernat H, Stahl JP, Goulet V et le groupe de la Ligue française pour la prévention des maladies infectieuses. **Méningites bactériennes en France. Étude dans six départements métropolitains en 1995-1997.** *Méd Mal Infect* 2000 ; 30 : 588-94.
- Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D et les bactériologistes du réseau Epibac. **Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002.** *Bull Epidemiol Hebd* 2004 ; 34 : 165-8.

La vaccination contre l'hépatite A

L'hépatite A est une maladie cosmopolite liée au péril fécal, dont les aspects épidémiologiques diffèrent selon le niveau socio-économique et sanitaire des pays. Dans les pays industrialisés, l'épidémiologie de l'hépatite A s'est profondément modifiée au cours des dernières décennies. Les progrès de l'hygiène raréfient les contacts avec le virus de l'hépatite A (VHA) et font croître la réceptivité des populations. Survenant plus tard au cours de la vie, la maladie devient plus sérieuse et plus coûteuse.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

La période d'incubation dure 15 à 50 jours, en moyenne 30 jours. Généralement asymptomatique avant l'âge de 5 ans, l'hépatite A se manifeste dans plus de 80 % des cas chez l'adulte par un ictère franc, cutanéomuqueux, qui apparaît 25 à 30 jours après la contamination et régresse en 10 à 20 jours. La convalescence peut durer plusieurs mois. Des rechutes s'observent dans 7 à 10 % des cas, et des formes prolongées cholestatiques dans moins de 5 % des cas. Toutefois, l'hépatite A n'évolue jamais vers une hépatopathie chronique. Les réinfections par le VHA sont fréquentes, surtout dans les zones d'endémie, mais restent infracliniques en raison du haut niveau de l'immunité acquise après primo-infection. La gravité est liée aux formes fulminantes (0,2 à 0,4 % des cas), dont le pronostic reste très défavorable chez l'adulte, malgré le recours possible à la transplantation hépatique d'urgence.

Le diagnostic d'une hépatite A repose sur la détection des IgM spécifiques anti-VHA par une technique d'immuno-capture Elisa. Les IgM apparaissent avec le pic des Alat, dès le début de la phase ictérique, et disparaissent en quelques mois. Les IgG anti-VHA, présentes dès la phase aiguë de l'hépatite, persistent généralement toute la vie. Sans intérêt diagnostique, leur détection est utile dans les enquêtes séro-épidémiologiques et pour la sélection pré vaccinale.

Rappel épidémiologique et surveillance

L'excrétion fécale du virus précède d'une à deux semaines l'apparition des signes cliniques. Initialement très dense, de l'ordre de 10^9 particules par gramme de selles, elle constitue pendant quelques semaines une source de transmission directe de personne à personne, généralement manuportée, en particulier au sein des familles et dans les collectivités fermées. Chez les homosexuels masculins, les pratiques sexuelles digito-anales ou oro-anales favoriseraient la transmission de la maladie.

La transmission indirecte est liée à la grande résistance du VHA dans le milieu extérieur, les principaux vecteurs étant l'eau, les coquillages, les crudités et tous les produits alimentaires manipulés avant leur consommation.

Le sang peut être contaminant pendant la phase de virémie qui précède et accompagne le début de la maladie : de rares cas d'hépatite A ont été imputés à la transfusion sanguine, à l'injection de facteurs de coagulation ou à l'échange de seringues par les toxicomanes.

Suivant l'intensité de la transmission du VHA, on distingue quatre types de régions :

- **Régions de haute endémicité** : caractérisées par le manque d'hygiène et d'assainissement, elles couvrent notamment l'Afrique subsaharienne, le Moyen-Orient, les États de l'ex-URSS, le sous-continent indien, la Chine et l'Amérique centrale. L'infection par le VHA est le plus souvent précoce et inapparente ; les taux d'immunité sont élevés et la maladie rare. Des bouffées épidémiques peuvent s'observer chez des individus non immuns (touristes, militaires).
- **Régions d'endémicité intermédiaire** : définies par l'émergence d'une population adulte réceptive à l'infection, surtout en milieu urbain, elles sont disséminées sur tous les continents. Les Dom-Tom entrent dans cette catégorie. De grandes épidémies surviennent périodiquement.
- **Régions d'endémicité modérée** : la plupart des pays développés, c'est-à-dire l'Amérique du Nord, l'Europe du Nord, le Japon et l'Australie, entrent dans cette catégorie. La circulation du virus est devenue très rare, mais n'est pas abolie. Des épidémies peuvent survenir, souvent liées à la consommation de coquillages contaminés ou à la fréquentation de collectivités enfantines préscolaires.
- **Régions de faible endémicité** : certains pays développés, comme les pays scandinaves, ayant une population peu mélangée et de faible densité, ont éliminé l'hépatite A, mais les habitants sont extrêmement vulnérables à cette maladie lorsqu'ils se déplacent à l'étranger.

La situation qui prévaut actuellement en France métropolitaine correspond à une endémicité modérée, avec un taux d'incidence annuel compris entre 20 et 30 cas pour 100 000 habitants et une réceptivité à l'infection s'étendant à la majorité des enfants, des adolescents et des jeunes adultes. Depuis 1991, l'incidence de l'hépatite A est estimée à partir des données du réseau Sentinelles. En 2003, le nombre de cas d'hépatites A en France métropolitaine a été estimé à 7700 [IC à 95 % : 2 900-12 500] et le taux d'incidence à 13 cas pour 100 000 habitants [IC à 95 % : 5-21], à partir de 23 cas notifiés au réseau. Du fait de ce nombre limité de cas notifiés, l'estimation nationale du nombre de cas est imprécise, et il a été décidé fin 2005 d'inscrire l'hépatite A sur la liste des maladies à déclaration obligatoire.

Critères de déclaration des cas

Doit être notifié à l'autorité sanitaire tout cas d'hépatite A défini par la mise en évidence d'IgM anti-VHA dans le sérum d'un patient.

Centres de référence

- Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) : Hôpital Paul-Brousse, Laboratoire de biologie, 12 avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif.
- Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E), Laboratoire associé : Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, Laboratoire de biologie clinique, 74 boulevard de Port-Royal, 75230 Paris cedex 05.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Deux vaccins entiers inactivés contre l'hépatite A sont actuellement disponibles en France, Havrix® et Avaxim®. Un vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B a été mis sur le marché en 1996, le Twinrix® [tableaux I et II].

De plus, un vaccin associé contre l'hépatite A et la typhoïde, Tyavax®, est disponible pour les personnes de plus de 15 ans. Il contient 160 unités antigéniques de souche vaccinale GBM cultivée sur MRC-5 et 25 µg de polyosides capsulaires de *Salmonella* Typhi (souche Ty 2) par dose.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

L'injection intramusculaire est pratiquée de préférence dans le muscle deltoïde chez l'adulte et, chez l'enfant de moins de 2 ans, dans la partie antéro-latérale de la cuisse. La vaccination consiste en l'administration d'une seule dose, suivie d'un rappel 6 à 12 mois plus tard. La périodicité des rappels ultérieurs

TABLEAU I

Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes

Nom déposé	Havrix® 1440	Avaxim® 160	Twinrix®
Laboratoire pharmaceutique	GSK	Sanofi Pasteur	GSK
Souche vaccinale	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5	Souche GBM cultivée sur MRC-5	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5
Dosage en antigène	1440 unités Elisa	160 unités antigéniques	720 unités Elisa + 20 µg d'antigène HBs
Volume injecté	1 ml	0,5 ml	1 ml

TABLEAU II

Vaccins pédiatriques contre l'hépatite A

Nom déposé	Havrix® 720	Twinrix® enfants
Laboratoire pharmaceutique	GSK	GSK
Souche vaccinale	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5	Souche HM 175 cultivée sur MRC-5
Dosage en antigène	720 unités Elisa	360 unités Elisa + 10 µg d'antigène HBs
Volume injecté	0,5 ml	0,5 ml
Âge	1 à 15 ans	1 à 15 ans

n'est pas déterminée avec précision : elle pourrait être de 20 ans, voire plus, mais ne saurait être inférieure à 10 ans (*cf. infra*). Il est nécessaire de bien agiter la seringue pour homogénéiser la suspension du vaccin avant emploi. Si la coloration est anormale ou s'il y a des particules étrangères, le vaccin ne doit pas être utilisé.

Pour le vaccin associé hépatite A et fièvre typhoïde Tyavax®, la protection est obtenue 14 jours après l'administration d'une seule dose. Le rappel peut être administré jusqu'à 36 mois après.

Les vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Politique vaccinale, recommandations

Le vaccin n'est pas obligatoire, mais il est recommandé depuis 1992 pour protéger l'individu à risque, c'est-à-dire toute personne non immune exposée aux sources de contamination lors de ses activités professionnelles ou de ses loisirs. Les séjours en zone de haute endémicité concentrent les principaux facteurs de risque, le taux d'incidence de l'hépatite A chez les voyageurs non immuns ayant été évalué entre 3 et 6 pour 1 000 par mois de séjour, soit environ 3 000 nouveaux cas par an en France.

Le risque de contracter une forme grave d'hépatite A doit aussi être pris en considération. La sévérité de la maladie s'accroît avec l'âge : la létalité globale est de 0,3 %, mais dépasse 2 % après 40 ans. Il existe aussi des formes graves

chez l'enfant : 25 % des hépatites aiguës graves de l'enfant sont dues au VHA. Un autre facteur de gravité de l'hépatite A semble être l'existence d'une hépatopathie sous-jacente chez les patients atteints d'hépatite chronique B ou C.

La diminution de l'incidence de l'hépatite A dans la population, voire son élimination, constitue un objectif plus large qui peut se justifier en termes de coût/bénéfice.

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée :

- pour les sujets professionnellement exposés à un risque de contamination : personnels des crèches, des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, personnels de traitement des eaux usées, personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective ;
- pour les adultes non immunisés et les enfants de plus de 1 an voyageant en zones d'endémie, les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, et les personnes exposées à des risques particuliers.
- Ces recommandations ont été étendues à d'autres groupes à risque : homosexuels masculins, patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B (avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 21 juin 2002). Une réflexion est actuellement menée sur une extension des indications dans des situations épidémiologiques particulières (vaccination des proches autour d'un cas, vaccination d'une collectivité au cours d'un phénomène épidémique).

Dépistage sérologique prévaccinal

Il est inutile de vacciner les individus immuns à la suite d'une infection, symptomatique ou non, par le VHA. La détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA permet d'éviter des injections vaccinales inutiles et coûteuses, mais n'est pas indispensable, la présence d'anticorps ne constituant pas une contre-indication à la vaccination.

La rentabilité d'une sélection sérologique systématique peut être estimée par le calcul du taux de prévalence critique pour lequel le rapport coût/efficacité d'un programme de vaccination sans dépistage prévaccinal est identique à celui d'un programme de vaccination avec dépistage prévaccinal. Ce dépistage peut être proposé aux personnes nées en France avant 1960, ou qui ont séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité, ou qui signalent un antécédent évocateur d'hépatite virale.

Associations vaccinales

Les vaccins contre l'hépatite A ne doivent pas être mélangés à d'autres vaccins, mais ils peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins injectés à l'aide d'une seringue et d'une aiguille différentes et dans un site corporel différent.

Le vaccin combiné Twinrix® ne doit être utilisé que dans le cas d'une double indication de vaccination contre l'hépatite A et contre l'hépatite B, et le

vaccin associé Tyavax®, que dans le cas d'une double indication de vaccination contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde.

Effets indésirables

La presque totalité des réactions signalées sont bénignes et disparaissent en moins de 24 heures.

- Les douleurs au site d'injection prédominent, avec une incidence de l'ordre de 12 % chez l'enfant et 52 % chez l'adulte. D'autres réactions locales de moindre fréquence (4 à 13 %) concernent une induration, rougeur ou gonflement.
- Des réactions systémiques de type céphalées (environ 16 % des personnes vaccinées) et malaise, arthralgies, fatigue, fièvre, nausées, vomissements, diarrhée, anorexie (de 1 à 10 %) peuvent également survenir.
- Des réactions allergiques de type anaphylactique ont été très rarement rapportées.
- Une élévation légère et transitoire des transaminases sériques est possible après la vaccination. Ces réactions rares sont moins fréquentes après la dose de rappel qu'après la première dose injectée.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses constituants ou à la suite d'une injection antérieure du vaccin.

La vaccination doit être différée en cas de maladies ou infections fébriles.

La vaccination n'est pas recommandée chez les enfants âgés de moins de 1 an.

Efficacité

Les vaccins contre l'hépatite A sont très immunogènes, les taux de séroconversion étant de 98 à 100 % un mois après la première injection. Un rappel pratiqué à 12 mois entraîne une remontée des taux d'anticorps supérieure à celle obtenue après un rappel à 6 mois. L'immunogénicité du vaccin est conservée chez les patients infectés par le VIH lorsque le taux de CD4 est supérieur à 200/mm³, de même que chez les patients porteurs d'une hépatite chronique B ou C.

Pour le vaccin Havrix®, premier vaccin mis sur le marché, on dispose aujourd'hui d'un recul suffisant pour mieux apprécier la durée de protection, grâce à des études effectuées avec un recul de cinq à sept ans. La cinétique des anticorps décrit quatre phases : après l'ascension et le plateau qui suivent l'injection de rappel, une décroissance est observée, rapide pendant les premiers mois, puis lente au bout d'une année. Suivant les auteurs, les

anticorps persisteraient à un taux protecteur, c'est-à-dire supérieur ou égal à 20 mUI/ml, au moins dix ans. Différents travaux plaident en faveur d'une protection, même après disparition des anticorps sériques liés à la mémoire immunitaire.

Le taux d'efficacité vaccinale, d'après une étude clinique menée en Thaïlande sur plus de 40 000 enfants scolarisés, est évalué à 97 %.

Bibliographie

- **Arrêté du 12 novembre 2005 relatif à la notification obligatoire des cas d'hépatite A aiguë.**
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre l'hépatite A chez les homosexuels masculins, du 21 juin 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2003; 6 : 37.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre l'hépatite A chez les patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B, du 21 juin 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2003; 6 : 37.
- **Circulaire n° DGS/SD5C/2005/519 du 23 novembre 2005 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas d'hépatite A aiguë.**
- **Décret n° 2005-1395 du 10 novembre 2005 modifiant la liste des maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire.**
JO n° 263, 11 novembre 2005 : p. 17 704.
- Centers for Disease Control and Prevention. **Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**
MMWR 1996; 45 No. RR-15 : 1-30.
- Delarocque-Astagneau E, Hemery C, Duchon C. **Épidémie d'hépatites aiguës virales A, Midi-Pyrénées 1997. Rapport d'investigation.** Saint-Maurice : Réseau national de santé publique, 1998 : 34 p.
- Delarocque-Astagneau E, Valenciano M, Darioseq JM, Rousselle C, Bouvet E, Laporte A. **Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000.**
Bull Epidemiol Hebd 2001; 44 : 207-9.
- Durand P, Debray D, Devictor D. **Les hépatites fulminantes de l'enfant.**
Presse Med 1996; 25 : 1501-6.
- Flehmig B, Staedele H, Xueref C, Vidor E, Zuckerman J, Zuckerman A. **Early appearance of neutralizing antibodies after vaccination with an inactivated hepatitis A vaccine.**
J Infect 1997; 35 : 37-40.
- Haus R, Delarocque-Astagneau E, Valenciano M, Vaillant V. **Cas d'hépatite A en collectivité signalés aux Ddass, bilan des investigations et des recommandations.**
Bull Epidemiol Hebd 2002; 49 : 245-6.
- Mac Mahon BJ, Beller M, Williams J, Schloss M, Tantilla H, Bulkow L. **A program to control an outbreak of hepatitis A in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine.**
Arch Pediatr Adolesc Med 1996; 150 : 733-9.
- Martin PMV, Gleize L, Demirtas G *et al.* **Épidémie d'hépatite A en Polynésie française en 1995-1996.**
Bull Epidemiol Hebd 1996; 44 : 191-2.
- Teyssou R, Nicand E, Koeck JI, Buisson Y. **Prévention et prophylaxie vaccinale de l'hépatite A.**
In : *Hépatites virales entérotransmissibles*. Paris : Elsevier, Guides Médi/bio, 2001 : 51-9.
- Wiederermann G, Kundi M, Ambrosch F, Safary A, D'hondt E, Delem A. **Inactivated hepatitis A vaccine : long-term antibody persistence.**
Vaccine 1997; 15 : 612-5.

La vaccination contre l'hépatite B

Avec plus de 350 millions de porteurs chroniques du virus de l'hépatite B (VHB) et 2 millions de morts par an, l'hépatite B représente l'un des principaux problèmes de santé publique dans le monde. Pourtant, elle est accessible depuis plus de vingt ans à une prophylaxie efficace par la vaccination.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

L'hépatite B a une expression aiguë symptomatique dans environ 10 % des cas, parmi lesquels 1 % ont une évolution fulminante avec une létalité supérieure à 80 % en l'absence de transplantation hépatique d'urgence. Symptomatique ou non, elle peut guérir ou évoluer vers le portage chronique de l'antigène HBs (AgHBs), associé ou non à l'antigène HBe (AgHBe).

Ce passage à la chronicité s'observe dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte. Il est plus fréquent chez l'immunodéprimé et chez l'enfant de moins de 4 ans (30 %). Il est quasi systématique chez le nouveau-né infecté à la naissance. Le portage chronique du VHB peut être asymptomatique dans 30 % des cas ; dans 40 % des cas s'installe une hépatite chronique stable et persistante et dans 30 % des cas une hépatite chronique évolutive et active. L'hépatite chronique évolue souvent vers la cirrhose en quelques mois ou années et se complique d'hépatocarcinome dans 30 à 40 % des cas, soit 450 pour 100 000 infections à VHB. Les enjeux de la vaccination contre l'hépatite B sont donc, à

la fois, la prévention des complications graves et la réduction du nombre des porteurs de l'AgHBs.

En cas d'hépatite aiguë, le diagnostic étiologique repose sur la détection de l'AgHBs et des IgM spécifiques anti-HBc. L'AgHBs apparaît en premier avec l'AgHBe. Les IgM anti-HBc sont également très précoces et persistent trois à six mois. L'apparition des anti-HBs, après disparition de l'AgHBs, signe la guérison et l'installation d'une immunité durable. En revanche, la persistance de l'AgHBs au-delà de six mois traduit un portage chronique du VHB. L'AgHBe et l'ADN viral sont des marqueurs sériques de la réplication virale, très utiles pour le suivi évolutif des formes prolongées. L'apparition précoce des anticorps anti-HBe est un signe de bon pronostic.

Rappel épidémiologique et surveillance

Le VHB est présent dans les liquides biologiques des individus infectés : 10^8 à 10^9 virions par millilitre dans le sang, 10^6 à 10^7 dans le sperme et les sécrétions vaginales, 10^5 à 10^7 dans la salive.

On reconnaît ainsi quatre principaux modes de transmission :

- les contacts avec du sang ou des dérivés du sang, surtout liés aux pratiques médicales (transfusion sanguine, chirurgie, hémodialyse, acupuncture, examens de laboratoire, etc.) ou à la toxicomanie intraveineuse et à la pratique du tatouage ou du piercing. Lors d'un accident avec exposition au sang (AES), le taux moyen de contamination est de 10 % lorsque le patient source est AgHBs positif (21 % s'il est AgHBe positif; 2,5 % s'il est AgHBe négatif). Il existe des contaminations soignant-soigné à partir de personnels de santé porteurs du VHB lors d'actes le plus souvent invasifs (chirurgie thoracique, gynécologique...);
- la transmission de la mère à l'enfant au moment de l'accouchement;
- les relations sexuelles;
- les contacts non sexuels avec un porteur du VHB, facilitant sa transmission dans une famille ou dans une collectivité d'enfants, le plus souvent par les excoriations cutanées, ou par l'intermédiaire d'objets personnels (rasoirs, brosses à dents, etc.).

Cependant, le mode de contamination par le VHB demeure inconnu dans près de 30 % des cas.

Suivant le taux de prévalence des marqueurs sérologiques du VHB, on distingue des régions :

- **de basse endémie** (tous marqueurs < 10 %, AgHBs < 2 %) : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie. L'infection survient surtout chez les adolescents et les adultes jeunes;
- **de moyenne endémie** (tous marqueurs : 10 à 60 %, AgHBs : 2 à 7 %) : Europe de l'Est, Russie, Bassin méditerranéen, Moyen-Orient, zone Caraïbe, Amérique du Sud. L'infection survient chez les adultes jeunes, les adolescents et les enfants;
- **de haute endémie** (tous marqueurs > 60 %, AgHBs : 8 à 15 %) : Afrique tropicale, Asie du Sud-Est, Chine. L'infection survient surtout chez les nouveau-nés et les enfants.

La France fait partie des pays de faible endémie. Les résultats d'une enquête nationale de prévalence du taux de portage de l'AgHBs réalisée en 2003-2004 par l'Institut de veille sanitaire¹ en France métropolitaine estiment à 0,65 % le taux de prévalence du portage chronique du VHB dans la population des adultes âgés de 18 à 80 ans (soit environ 280 821 porteurs chroniques), alors que diverses études réalisées dans les années 1990 l'avaient évalué entre 0,2 % et 0,5 % et qu'il avait probablement été alors sous-estimé.

En ce qui concerne la mesure de l'incidence, la déclaration obligatoire (DO) des infections aiguës par le virus de l'hépatite B a été réintroduite² de façon effective en mars 2003 après avoir été suspendue en 1985. Entre ces dates, les données sur l'incidence provenaient de deux systèmes de surveillance : le réseau des laboratoires de la communauté urbaine de Lyon (Courly) et le réseau Sentinelles des médecins généralistes (Inserm), seul réseau encore en place au début des années 2000. Ces données de surveillance indiquaient une nette diminution du taux d'incidence de l'hépatite B au cours de la période 1986-1996. L'incidence de l'hépatite B aiguë symptomatique observée par l'Inserm en 1996 était estimée à 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants par an, avec un intervalle de confiance à 95 % allant de 2 à 12 (soit entre environ 1 200 et 8 000 nouveaux cas par an).

Critères de diagnostic

Tout tableau clinique ou biologique évocateur d'une hépatite virale aiguë peut être imputé au VHB si l'antigène HBs est présent et si des IgM anti-HBc sont détectées dans le sérum du patient. Tout tableau clinique ou biologique évocateur d'une hépatite virale chronique peut être imputé au VHB si l'AgHBs et/ou l'ADN du VHB est mis en évidence dans le sérum du patient.

Centres de référence

- Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta : CHU Henri-Mondor, Inserm U635 (bactériologie, virologie et hygiène), 51 avenue du Maréchal-de-Tassigny, 94010 Créteil cedex.
- Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta, Laboratoire associé : Hôpital Paul-Brousse, Inserm U370, Laboratoire mixte Pasteur-Paul Brousse, 12 avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif.
- Centre national de référence des virus des hépatites virales B, C et Delta, Laboratoire associé : Institut national de la transfusion sanguine, 6 rue Alexandre-Cabanel, 75015 Paris.
- Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta, Laboratoire associé : Hôpital Avicenne, Laboratoire de bactériologie, virologie et hygiène, Université Paris-13, 93009 Bobigny cedex.

1. Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Lemasson JM, Coste D, Steinmetz J, Antona D, Dubois F, Warszawski J, Meyer JF, Leiser S, Giordanela JP, Gueguen R, Landau A, Desenclos JC. *Prevalence of Hepatitis B in France, 2003-2004*. 41st EASL annual meeting, April 26-30, 2006, Vienna, Austria.

2. Décret n° 99-363 du 6 mai 1999 du code de la santé publique.

VACCINATION

La première génération de vaccins contre l'hépatite B, d'origine plasmatique, a été supplantée par des vaccins obtenus par recombinaison génétique; ces derniers sont les seuls autorisés en France aujourd'hui.

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins contre l'hépatite B

■ Le Vaccin Genhevac B Pasteur® (Sanofi Pasteur MSD) est constitué d'une suspension inactivée et purifiée d'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). Il existe une seule présentation : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml.

■ Le vaccin Engerix B® (GlaxoSmithKline) contient l'AgHBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il existe deux présentations :

– Engerix B 20 microgrammes® Adultes : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs par dose de 1 ml, utilisable à partir de l'âge de 15 ans ;

– Engerix B 10 microgrammes® Nourrissons et enfants : seringue préremplie contenant 10 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans.

■ Le vaccin HBVaxPro® (Sanofi Pasteur MSD) contient l'AgHBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans la levure de bière (*Saccharomyces cerevisiae*). Il existe trois présentations sous forme de seringue préremplie contenant :

– 5 µg d'AgHBs par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans ;

– 10 µg par dose de 1 ml, utilisable à partir de 15 ans et chez les adultes ;

– 40 µg par dose de 1 ml, pour les sujets dialysés ou en attente de dialyse.

■ Le vaccin Fendrix® (GlaxoSmithKline) contenant 20 µg d'AgHBs et un adjuvant est recommandé pour les insuffisants rénaux.

Les vaccins combinés

■ Le vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A Twinrix® (GlaxoSmithKline) existe en deux présentations :

– Twinrix® Adultes : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs recombinant et 720 unités Elisa de VHA entier inactivé par dose de 1 ml, utilisable à partir de l'âge de 15 ans ;

– Twinrix® Enfants : seringue préremplie contenant 10 µg d'AgHBs recombinant et 360 unités Elisa de VHA entier inactivé par dose de 0,5 ml, utilisable chez les enfants jusqu'à 15 ans.

■ Le vaccin hexavalent Infanrix Hexa® (GlaxoSmithKline) est un vaccin combiné diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire trois composants, poliomyélique, *Haemophilus influenzae* b, qui contient 10 µg d'antigène HBs. Le volume injectable est de 0,5 ml. Sa composition figure en Annexe 7.

Les vaccins sont tous adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

Le vaccin hexavalent doit permettre une augmentation de la couverture vaccinale du nourrisson contre l'hépatite B, en s'intégrant dans les recommandations du calendrier vaccinal.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins sont administrés par voie intramusculaire, dans la cuisse chez les nourrissons et dans le muscle deltoïde chez les adultes et les enfants.

Les vaccins contre l'hépatite B disponibles en France peuvent être administrés suivant un schéma classique de trois doses (de type 0-1-6 mois). Au-delà de ces trois injections, il n'est plus nécessaire d'effectuer des rappels systématiques, la diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/ml ne signant pas l'absence de protection. Cependant, pour les professionnels de santé ou autres professionnels assujettis à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique, ainsi que chez les personnes à haut risque d'exposition, cette attitude doit être modulée en fonction de l'âge lors de la primovaccination (voir *infra* « Politique vaccinale »).

Chez les insuffisants rénaux chroniques dialysés, une sérologie annuelle est recommandée, avec rappel dès que le taux des anticorps descend au-dessous du seuil protecteur. Un schéma adapté à certains cas particuliers, incluant trois doses rapprochées et une quatrième dose un an plus tard, peut être proposé lorsqu'une immunité doit être rapidement acquise : étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie.

Une vaccination contre l'hépatite B commencée avec l'un des trois vaccins recombinants actuellement sur le marché peut être poursuivie avec un autre de ces trois vaccins.

Les vaccins contre l'hépatite B doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C, et ne doivent pas être congelés.

Immunisation des nouveau-nés de mère porteuse chronique de l'antigène HBs

L'immunisation du nouveau-né doit être systématique chaque fois que la recherche obligatoire de l'AgHBs chez la mère au sixième mois de grossesse a été positive. La vaccination doit être commencée le jour de la naissance et poursuivie suivant le schéma 0-1-6 mois. Une injection intramusculaire de 100 UI d'immunoglobulines anti-HBs est pratiquée le jour de la naissance dans un site corporel différent. Chez les prématurés pesant moins de 2 000 g vaccinés à la naissance, il faut administrer une dose de vaccin supplémentaire (voir « Vaccination des prématurés », p. 44). L'efficacité de cette prévention doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois, au mieux un à quatre mois après la dernière dose vaccinale, par une recherche d'antigène et d'anticorps anti-HBs.

En effet, si l'immunogénicité du vaccin chez le nouveau-né est démontrée depuis longtemps, l'efficacité de cette sérovaccination n'est pas totale : 10 à

15 % des nouveau-nés de mère positive pour l'AgHBs et l'AgHBe sont infectés. Une tolérance immunitaire, induite par de faibles doses d'ADN du VHB transmises *in utero*, pourrait être en cause, mais plus probablement, pour certains, une contamination *in utero*. D'autres échecs ont été imputés à la sélection de mutants d'échappement décrits au Japon, à Singapour, en Gambie, en Chine, au Sénégal, mais aussi en Europe.

Politique vaccinale : recommandations, législation et conduites à tenir spéciales

Dans son avis du 8 mars 2002, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) a recommandé la vaccination systématique de tous les enfants avant 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson, ainsi que la vaccination des groupes à risque (*voir Calendrier vaccinal 2005 : 4.5*). La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 2 mois (sauf pour les enfants nés de mère antigène HBs positif, chez lesquels elle doit être pratiquée impérativement à la naissance³, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs). Cette recommandation a été confirmée par les réunions de consensus de 2003⁴ et 2004⁵, et par l'avis du 14 et 26 septembre 2004 du Comité technique de vaccination (CTV) et du CSHPF, qui a considéré qu'il n'y avait pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France.

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

Au-delà des trois injections de ce schéma initial, les rappels systématiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières.

Pour les nourrissons dont les parents préfèrent que la vaccination contre l'hépatite B soit faite en même temps que les autres vaccins par une seule injection, le vaccin combiné hexavalent Infanrix Hexa® contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B peut être utilisé. Il est alors recommandé l'utilisation du calendrier suivant :

3. Circulaire n° DGS/SD5C/DHOS/E2/2004/532 du 10 novembre 2004 relative au dépistage obligatoire, au cours de la grossesse, de l'antigène HBs du virus de l'hépatite B et à la vaccination des nouveau-nés de femmes porteuses de l'antigène du virus de l'hépatite B.

4. Anaes-Inserm. Réunion de consensus : Vaccination contre le virus de l'hépatite B. Paris : Faculté de médecine Xavier-Bichat, mercredi 10 septembre et jeudi 11 septembre 2003. Texte des recommandations : 17 p.

5. Afssaps-Anaes-Inserm. Audition publique : Vaccination contre le virus de l'hépatite B et sclérose en plaques : état des lieux. Paris, 9 novembre 2004. Rapport d'orientation de la commission d'audition, 24 novembre 2004 : 14 p.

TABLEAU I

Modalités de la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson

Âge	Vaccin	Valences
2 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae</i> b, hépatite B
3 mois	Vaccin pentavalent aç*	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae</i> b
4 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae</i> b, hépatite B
16 à 18 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae</i> b, hépatite B

* aç = acellulaire

Le CTV et le CSHPF préconisent les caractéristiques suivantes pour définir les groupes à risques :

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

La pertinence d'un contrôle de l'immunité pour les personnes vaccinées après 25 ans, en dehors des catégories i et j (voir *Calendrier vaccinal 2005 : 3.1.a*) est

à examiner au cas par cas en fonction de l'intensité de l'exposition et de la présence de facteurs de non-réponse à la vaccination.

Pour les personnes à risque professionnel ayant reçu une primovaccination avec trois injections de vaccin hépatite B (schéma 0-1-6), la conduite à tenir est la suivante :

- Si la primovaccination a été pratiquée avant l'âge de 25 ans, il n'y a pas lieu de faire de rappel.
- Si la primovaccination a été effectuée après l'âge de 25 ans, et que l'on ne dispose pas de résultats d'un dosage même ancien des anticorps anti-HBs montrant un taux supérieur à 10 mUI/ml, le rappel à 5 ans doit être effectué, suivi d'un contrôle sérologique un à deux mois plus tard.
 - Si le taux d'anticorps anti-HBs est supérieur au seuil considéré comme protecteur (en pratique 10 mUI/ml), aucun autre rappel n'est à prévoir.
 - Si le taux d'anticorps anti-HBs est inférieur au seuil, le médecin du travail procédera à l'évaluation de l'opportunité de doses additionnelles, sans excéder un nombre de six injections au total (y compris les trois injections de la première série vaccinale). Cette stratégie de contrôle de l'immunité chez les personnes vaccinées après l'âge de 25 ans est aussi applicable aux personnes à haut risque d'exposition (*catégories i et j*).

Les modalités de contrôle de l'immunisation ont été précisées (dans le cadre de certaines professions) par l'avis du CSHPF du 27 juin et du 7 novembre 2003 relatif à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B aux patients par les professionnels de santé. Cet avis va avoir un impact sur le contrôle de la vaccination contre le VHB jusqu'ici défini par l'arrêté du 26 avril 1999, non seulement pour les étudiants de certaines filières, mais aussi pour les praticiens en exercice comme les médecins, chirurgiens dentistes, infirmiers, sages-femmes, laborantins⁶. Un nouvel arrêté actualisant celui du 26 avril 1999, qui fixait les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 (ancien L. 10) du code de la santé publique, est en cours de rédaction. Toutefois, dans l'attente de la publication de ce nouveau texte réglementaire prenant en compte cet avis, l'ancienne réglementation relative à la vaccination contre l'hépatite B et aux conditions d'immunisation est toujours applicable.

6. Selon l'avis du CSHPF du 27 juin et du 7 novembre 2003 relatif à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B aux patients par les professionnels de santé, la stratégie vaccinale et le contrôle de l'immunisation seront fonction de la profession :

A) aide-soignant, ambulancier, audio-prothésiste, auxiliaire de puériculture, ergothérapeute, manipulateur d'électroradiologie médicale, masseur kinésithérapeute, orthophoniste, orthoptiste, pédicure-podologue, pharmacien (non biologiste), psychomotricien : inchangé.

B) médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme, infirmier, pharmacien-biologiste, laborantin-préleveur ou personne titulaire du certificat de préleveur sanguin : pour ces professionnels, cet avis du CSHPF recommande d'abaisser l'âge de la primovaccination au-delà duquel une recherche d'anticorps est par la suite nécessaire, de 25 ans à 13 ans. De plus, le CSHPF a précisé une conduite à tenir devant un sujet vacciné dont la concentration des anticorps anti-HBs dans le sérum, à l'issue de la primovaccination ou d'une injection de rappel, est inférieure à 10 mUI/mL. Les mesures à mettre en œuvre sont subordonnées au résultat de la recherche de l'antigène HBs. Lorsque l'antigène HBs n'est pas détectable dans le sérum, la vaccination doit être reprise, jusqu'à détection d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser six injections. En l'absence de réponse à la vaccination, les postulants à une école ou filière, ou les professionnels, peuvent être autorisés à exercer sans limitation d'activité, mais ils doivent être soumis à une surveillance annuelle des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti-HBs). En ce qui concerne les autres professions soumises à l'obligation vaccinale (voir *supra* : A) et citées dans l'arrêté du 23 août 1991, et qui ne pratiquent pas d'acte invasif, elles peuvent être maintenues en activité après avis du médecin du travail.

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

En 2002, une enquête réalisée par Sofres-Médical en population générale estimait la couverture vaccinale contre l'hépatite B en France à 34,6 % pour une vaccination avec au moins une dose, et à 21,7 % pour une vaccination complète. Ces chiffres varient selon les tranches d'âge, avec respectivement 35,6 % et 23,3 % chez les nourrissons, 35,6 % et 23,3 % chez les 0-13 ans ; les taux de vaccination les plus élevés sont observés chez les 19-24 ans, avec une couverture par au moins une injection à 71,5 % et vaccination complète à 47,3 %.

En 2003, les données de couverture vaccinale obtenues par l'analyse des certificats de santé des nourrissons de 24 mois montraient une couverture à 27,7 %.

Obligations légales

La loi du 18 janvier 1991 (article L. 3111-4 du code de la santé publique) rend obligatoire la vaccination contre l'hépatite B 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 ». Cette loi vise aussi les étudiants et les élèves des professions de santé (*cf.* p. 80).

Le dépistage de l'AgHBs au sixième mois de grossesse a été rendu obligatoire depuis le 14 février 1992 pour prévenir la transmission périnatale du VHB par l'immunisation passive-active des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'AgHBs.

Recommandations

L'OMS a recommandé la mise en place de programmes de vaccination généralisée contre l'hépatite B avant 1995 dans les pays de forte endémie, et avant 1997 dans les pays de faible endémie.

Après les États-Unis, le Canada et l'Italie, la France a adopté une stratégie de vaccination systématique orientée vers une double cible : les nourrissons et les préadolescents. Mis en place en 1994, ce programme complétait l'immunisation des sujets à risques et permettait d'envisager une diminution de 90 % de l'incidence de l'hépatite B dans les vingt années à venir et son élimination à long terme. Cependant, en 1998, un moratoire a suspendu la vaccination en milieu scolaire en raison du risque allégué d'affections démyélinisantes centrales et en attendant les résultats d'autres enquêtes épidémiologiques. En mars 2002, le CSHPF a recommandé la vaccination systématique de tous les enfants de moins de 13 ans en privilégiant la vaccination des nourrissons, tout en laissant la possibilité de vacciner plus tardivement dans l'enfance, selon le choix des parents et du médecin. Ces recommandations s'appuient sur les conclusions du rapport d'une mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France, ce rapport ayant été demandé en février 2001 par la Direction générale de la santé.

Plus récemment (les 10 et 11 septembre 2003), une réunion de consensus sur la vaccination contre le virus de l'hépatite B a été organisée par l'Anaes et

l'Inserm, à la demande du ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées. Le texte des recommandations de cette réunion de consensus est consultable sur le site de l'Anaes : <http://www.anaes.fr>

Associations vaccinales

En dehors des vaccins combinés préparés par les producteurs, les vaccins contre l'hépatite B ne doivent pas être mélangés à d'autres vaccins, mais ils peuvent être administrés simultanément avec d'autres vaccins injectés à l'aide d'une seringue et d'une aiguille différentes et dans un site corporel différent. De même, ils peuvent être administrés simultanément avec des immunoglobulines spécifiques de l'hépatite B en utilisant un site d'injection séparé.

Le vaccin combiné Twinrix® ne doit être utilisé que dans le cas d'une double indication de vaccination contre l'hépatite B et contre l'hépatite A.

Effets indésirables

Les effets indésirables signalés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant en général à une douleur, rougeur ou œdème au point d'injection (3-30 %) et à une réaction fébrile ne dépassant pas 37,7 °C.

Plus rarement, peuvent également survenir les réactions systémiques suivantes : fatigue, arthralgies, myalgies ou céphalées (1-6 %).

Comme pour tous les vaccins, une réaction anaphylactique peut se produire, mais seulement dans de très rares cas.

Des atteintes neurologiques de type démyélinisantes telles que la sclérose en plaques ont été signalées dans les semaines suivant la vaccination, sans qu'aucun lien de causalité n'ait pu, à ce jour, être établi.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin contre l'hépatite B est contre-indiqué dans les cas d'infections fébriles sévères, d'hypersensibilité connue à l'un des constituants du vaccin ou apparue après une injection du vaccin.

Mise en garde et précautions particulières d'emploi

Il est rappelé que toute stimulation immunitaire comporte le risque d'induire une poussée chez les patients atteints de sclérose en plaques. En conséquence, chez les malades atteints de sclérose en plaques et dont les examens sérologiques spécifiques montrent une absence d'immunisation contre le virus de l'hépatite B, le bénéfice de cette vaccination doit être évalué en fonction des risques d'exposition au virus et du risque encouru (avis CSHPF, 8 mars 2002).

Efficacité

Les vaccins recombinants contre l'hépatite B actuellement utilisés sont hautement immunogènes. Les anticorps dirigés contre l'antigène d'enveloppe apparaissent environ un mois après la troisième injection chez plus de 90 %

VACCINATION HÉPATITE B ET ATTEINTES NEUROLOGIQUES DÉMYÉLINISANTES

Une enquête nationale de pharmacovigilance a été initiée en 1994, suite à la notification au réseau national des trente et un CRPV d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes, évoquant des poussées de sclérose en plaques (SEP) dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B. Trois études ont été menées chez l'adulte, deux dans des services de neurologie français, la troisième à partir des données du ministère chargé de la santé du Royaume-Uni : *General Practitioners Research Database*. Les trois études aboutissaient à une estimation du risque de première atteinte démyélinisante centrale (PADC) après vaccination variant entre 1,4 et 1,8 selon les enquêtes et les modalités d'analyse retenues. Aucun test d'association n'était statistiquement significatif. Il n'était donc pas possible de conclure quant à une éventuelle responsabilité de la vaccination. Aucun effet indésirable de ce type n'a été à ce jour notifié chez le nourrisson. D'autres études internationales sont ensuite venues conforter l'hypothèse de l'absence de lien entre vaccination hépatite B et PADC.

Une évaluation bénéfice/risque de la vaccination contre l'hépatite B a été faite par l'Institut de veille sanitaire (InVS) : les bénéfices cumulés de la vaccination de préadolescents suivis pendant vingt ans aboutissent à éviter de 10 à 31 hépatites aiguës fulminantes et de 8 à 195 cirrhoses et hépatocarcinomes, tandis que le risque lié à la vaccination, s'il existe, n'excède pas 1 à 2 PADC.

La question de la possible association entre la vaccination et la survenue d'une SEP chez

l'adulte a été relancée par la publication, en septembre 2004, d'une étude cas-témoin américaine qui concluait à une association significative. Cependant, la Commission d'audition publique, organisée par l'Afssaps, l'Inserm et l'Anaes en novembre 2004, a conclu que, même si l'ensemble des données disponibles au niveau mondial n'excluait pas la possibilité d'un risque chez l'adulte, les éléments étaient à ce jour insuffisants pour démontrer un lien de causalité entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes aiguës.

De même, la balance entre les bénéfices et les risques n'apparaît pas modifiée par les résultats de cette étude : la Commission d'audition publique a conclu, sur la base des analyses présentées par l'InVS, que les données disponibles ne remettaient pas en cause le rapport positif entre le bénéfice et le risque de la vaccination contre le VHB chez les nourrissons, les enfants et les préadolescents et que, même en considérant un risque supérieur à 3 tel que mesuré dans l'étude d'Hernan, le bénéfice de la vaccination paraissait rester supérieur au risque pour les adultes appartenant à un groupe à risque.

Les CDC ont appliqué la même méthodologie aux données de trois HMO des États-Unis (*Vaccine Safety Datalink, Health Maintenance Organizations*). Leur étude n'a identifié aucune liaison entre la vaccination contre l'hépatite B et la survenue d'une SEP, et ce, à aucun moment dans les cinq années suivant la vaccination.

En décembre 2005, les CDC rejettent une association causale entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques.

des sujets vaccinés, avec des titres considérés comme protecteurs (titre anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/ml). Les titres sont souvent très élevés, dépassant 1000 mUI/ml. Cette séroconversion témoigne de l'acquisition d'une mémoire immunitaire solide démontrée *in vivo* et *in vitro*. Ainsi, la diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/ml ne doit plus être considérée comme une perte d'immunité. Une surveillance de la réponse immune postvaccinale a permis de cerner des facteurs de moindre réponse à la vaccination tels que l'âge, le sexe (masculin), l'obésité, le tabagisme et certains groupes HLA.

L'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B ne se limite pas à la prévention de l'infection par le VHB et de ses complications, en particulier les cancers primitifs du foie ; elle protège aussi indirectement contre l'hépatite Delta.

Un programme de vaccination universelle des nourrissons ayant été mis en œuvre dans soixante-dix pays, de nombreuses enquêtes démontrent l'efficacité épidémiologique de cette vaccination :

- à Taiwan, diminution du taux de portage du VHB chez les enfants de moins de 12 ans : de 9,8 % en 1984 à 1,3 % en 1994 ;
- en Italie du Sud, après cinq années de vaccination, la prévalence de l'AgHBs chez les garçons de 5 à 10 ans a été divisée par 10. Elle a également diminué chez les individus non vaccinés de cette communauté, suggérant une baisse de la transmission ;
- le succès des campagnes de vaccination apparaît enfin dans la diminution de l'incidence du carcinome hépatocellulaire constatée après dix années seulement à Taiwan et en Corée, cet effet ne se limitant pas à la population vaccinée.

Gammaglobulino-prophylaxie

L'immunisation passive par injection de gammaglobulines spécifiques anti-HBs est de rigueur après une contamination accidentelle chez un individu non immun ainsi que chez le nouveau-né dont la mère est porteuse du virus de l'hépatite B ; elle doit toujours être associée à la vaccination, l'injection étant pratiquée dans un site différent, généralement dans le muscle fessier.

Bibliographie

- **Avis du Comité technique des vaccinations et de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B.**
Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 31 : 133-4.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre l'hépatite virale B, du 8 mars 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2002 ; 24 : 119.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section maladies transmissibles) relatif à la vaccination des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B, du 20 janvier 2006.**
<http://www.sante.gouv.fr>
- **Conférence de consensus sur la sclérose en plaque. 7 et 8 juin 2001.**
Revue neurologique (Paris) 2001 ; 157 (8-9) : 1184-92.
- Antona D, Lévy-Bruhl D. **Epidémiologie de l'hépatite B en France à la fin du xx^e siècle.**
Méd Mal Infect 2003 ; 33 : Suppl. A : 34-41.
- Antona D, Lévy-Bruhl D. **Estimation des taux de prévalence des anticorps**

- anti-VHC et des marqueurs de l'hépatite B chez les assurés sociaux du régime général de France métropolitaine, 2003-2004.** Analyse descriptive.
InVS, janvier 2005.
http://www.invs.sante.fr/publications/2005/analyse_descriptive_140205/rapport_analyse_descriptive.pdf
- Antona D, Lévy-Bruhl D, Delarocque-Astagneau E.
Déclaration obligatoire des hépatites B aiguës : résultats de la première année de surveillance, France, 1^{er} mars 2003-1^{er} mars 2004.
Bull Epidemiol Hebd 2005; 31 : 157-60.
 - Barin F, Goudeau A, Denis F, Yvonnet B, Chiron JP, Coursaget P, Diop Mar I.
Immune response in neonates to hepatitis B vaccine.
Lancet 1982; 1 : 251-3.
 - Begaud B, Dartigues JF, Degos F, Denis F, Gaudelus J, Gout O, Lanoe JL, Lévy-Bruhl D, Perronne C, Setbon M.
Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France.
Rapport DGS 2002 : 16 p.
 - Blumberg BS.
Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver.
Proc Nat Acad Sc USA 1997; 94 : 7121-5.
 - Chang MH, Chen CJ, Lai MS, Hsu HM, Wu TC, Kong MS, *et al.*
Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children.
N Engl J Med 1997; 336 : 1855-9.
 - Da Villa G, Pelliccia MG, Peluso F, Ricciardi E, Sepe A.
Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine.
Rev Virol 1997; 148 : 109-14.
 - Denis F, Abitbol V, Aufrère A.
Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie.
Med Mal Inf 2004; 34 : 149-58.
 - Denis F, Dubois F, Alain S, Siegrist CA.
Immunothérapie passive et vaccination contre l'hépatite B.
In : Denis F et Trepo C. *Virus des hépatites B et delta*. Paris : Elsevier (coll. « Guides Medi/Bio »), 2004 : 155-98.
 - Denis F, Tabaste JL, Ranger-Roger S et le groupe d'étude multicentrique.
Prévalence de l'AgHBs chez 21 476 femmes enceintes : enquête de 12 CHU français.
Bull Epidemiol Hebd 1994; 12 : 53-4.
 - De Stefano F, Weintraub E, Chen RT.
Determining risk of multiple sclerosis after hepatitis B vaccine : time since vaccination and source of data.
20th International Conference on Pharmacology-epidemiology, Bordeaux, August 2004.
 - Hernan MA, Jick SS, Olek M, Jick H.
Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis : a prospective study.
Neurology 2004; 63 (5) : 838-42.
 - Kane M.
Effect of a hepatitis B vaccination program on the prevalence of hepatitis B virus infection.
J Infect Dis 1993; 167 : 203-7.
 - Lévy-Bruhl D, Desenclos JC, Rebiere I, Drucker J.
Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination : a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France.
Vaccine 2002; 20 : 2065-71.
 - Mast EE, Margolis HS, Fiore AE, Brink EW, Goldstein ST, Wang SA, *et al.*
A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the ACIP. Part 1: Immunization of infants, children and adolescents.
Morb Mort Wkly Rep 2005; 54 (RR16) : 1-23.
 - Pillonel J, Courouze AM, Saura C.
Surveillance des marqueurs d'une infection par le VIH, l'HTLV et les virus des hépatites B et C chez les donneurs de sang en France.
Bull Epidemiol Hebd 1998; 47 : 203-5.
 - Sadovnick AD, Scheifele DW.
School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis.
Lancet 2000; 355 : 549-50.
 - Zipp F, Weil JG, Einhaupl M.
No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination.
Nature Medicine 1999; 5 : 964-65.

La vaccination contre la leptospirose

La leptospirose est une zoonose due à des bactéries spiralées, les leptospires, dont il existe de très nombreuses espèces. La plus virulente est *Leptospira icterohaemorrhagiae*. Elle est transmise à l'homme par contact cutané ou muqueux avec des animaux infectés, un environnement humide ou une eau douce souillés par les urines d'animaux excréteurs.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La durée d'incubation moyenne est de 10 jours (5 à 20 jours). La leptospirose ictéro-hémorragique se caractérise par l'association d'un syndrome pseudo-grippal d'apparition brutale avec un syndrome hémolytique et hémorragique, une méningite et une atteinte hépato-rénale. La maladie peut durer plusieurs semaines (rechutes). À côté de cette forme majeure, il existe de nombreuses formes frustes, fébriles pures ou peu symptomatiques, moins graves. La létalité est estimée de 2 % à 10 %. Elle peut atteindre 30 % chez les patients qui développent une atteinte hépato-rénale sévère ou une myocardite.

Aspects microbiologiques

Les espèces susceptibles de contaminer l'homme sont très diverses. Chaque espèce comporte des hôtes animaux privilégiés. *Leptospira icterohaemorrha-*

giae, agent de la majorité des formes les plus sévères, a pour hôte préférentiel le rat ou le ragondin. C'est vis-à-vis de cette espèce qu'a été développé un vaccin.

Rappel épidémiologique

De nombreuses espèces animales peuvent être réservoirs de leptospires : rats, chiens, porcs, bétail... L'exposition à des eaux douces lors d'activités professionnelles ou de loisirs, le contact avec des animaux infectés sont les principaux facteurs de risques de transmission. La leptospirose figure aux tableaux des maladies professionnelles n° 19 (régime général) et n° 5 (régime agricole). Les cas survenus en France sont de plus en plus souvent associés à des activités de loisirs (baignade en eau douce, pêche, contact avec des animaux domestiques).

La leptospirose n'est pas une infection très fréquente en France métropolitaine (434 cas recensés en 1996, 344 en 1997, 269 en 1998, 306 en 1999, 268 en 2000, 286 en 2001, 359 en 2002 et 313 en 2003, d'après le Centre national de référence des leptospires) ; le sérotype *icterohaemorrhagiae*, agent des formes les plus graves de la maladie, représente 25 à 30 % des cas. Dans les départements et territoires d'outre-mer, la leptospirose est plus fréquente (585 diagnostics en 1997, de 266 à 453 par an de 1998 à 2000, 376 en 2003). Le sérotype *icterohaemorrhagiae* y est responsable de 40 à 50 % des cas.

Centre de référence

Centre national de la leptospirose : Institut Pasteur, Laboratoire des spirochètes, 28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Le vaccin disponible en France est le vaccin inactivé Spirolept® des laboratoires Théa. Il contient 200 millions d'unités de *Leptospira icterohaemorrhagiae* par dose de 1 ml.

Il ne protège que contre ce sérotype. Son efficacité est considérée comme bonne.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le schéma vaccinal comporte deux injections à quinze jours d'intervalle, un rappel quatre à six mois plus tard, puis tous les deux ans. Le vaccin doit être administré lentement par voie sous-cutanée.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Recommandations

La vaccination contre la leptospirose est recommandée dans certaines indications restreintes, posées au cas par cas par le médecin du travail, après une évaluation individualisée du risque prenant en compte certains critères pour les activités professionnelles exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs (*cf.* avis CSHPF¹). Elle peut donc se présenter dans les cas suivants :

- curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges ;
- activités liées à la pisciculture en eau douce ;
- travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration ;
- certaines activités spécifiques en eau douce pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêche ;
- certaines activités spécifiques aux Dom-Tom.

Elle est également souhaitable pour les vétérinaires.

En dehors des circonstances professionnelles, elle peut aussi être proposée au cas par cas, après évaluation précise des risques, aux voyageurs se rendant régulièrement ou durablement dans des lieux éloignés à haute prévalence de la leptospirose : randonneurs en zones de rizières, rafters, plongeurs en eau douce, secouristes intervenant en zone d'inondation ou de tremblement de terre.

Associations vaccinales

En l'absence d'études, il est recommandé de respecter un délai de trois semaines entre cette vaccination et toutes les autres.

Effets indésirables

Des réactions locales ou locorégionales sont fréquentes. Quant aux réactions systémiques, elles sont plutôt rares : fièvre, céphalées, malaise, vertiges, nausées, myalgies, paresthésies, éruptions urticariennes.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses constituants.

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

1. Avis du CSHPF du 18 mars 2005 relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque. Voir aussi le rapport *Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose* (CSHPF, 18 mars 2005), consultable sur <http://www.sante.gouv.fr>

Bibliographie

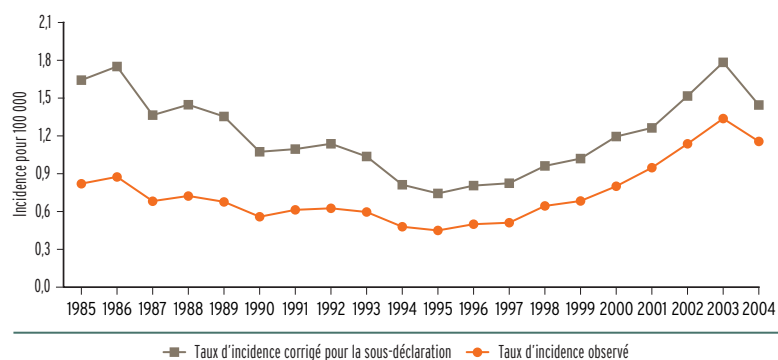
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif aux recommandations pour la prévention de la leptospirose en cas d'activité professionnelle à risque.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 149.
 - **Calendrier vaccinal 2005. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section maladies transmissibles) du 27 mai 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 142-7.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
 - **Vaccinations et milieu du travail.**
Paris : Docis, 1998.
 - Baranton G, Postic D.
La leptospirose en France de 1998 à 2000. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 203-6.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
 - Benbrik E, Pouliquen P, Beytout J.
Vaccinations contre la leptospirose. Aspects pratiques et indications.
Concours Med 2001 ; 123 ; 29 : 1938-46.
 - CSHPF
Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose.
Rapport du CSHPF, 18 mars 2005.
<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/cs231.htm>
-

La vaccination contre les infections invasives à méningocoque

Depuis l'introduction du vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b dans l'immunisation de l'enfance, *Neisseria meningitidis* se partage avec *Streptococcus pneumoniae* la responsabilité de la grande majorité des méningites purulentes. Le méningocoque est une bactérie strictement humaine qui ne survit pas dans l'environnement et dont le réservoir est le nasopharynx de l'homme. La plupart des sujets infectés sont des porteurs sains (5 à 10 % de la population). Le taux d'incidence des infections invasives à méningocoque est en France inférieur à 2 cas pour 100 000 habitants par an [figure 1].

FIGURE 1

Taux d'incidence des cas d'infections invasives à méningocoque en France



Source : données de déclaration obligatoire 1985-2004.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

Une pathologie méningococcique n'est observée que chez un petit nombre de personnes rencontrant la bactérie, comparativement au taux de porteurs sains. Il existe deux formes cliniques principales d'infections méningococciques.

- La forme clinique la plus fréquente est la *méningite cérébrospinale*, dont la guérison sans séquelle après traitement adapté est la règle (2 à 3 % de mortalité). La survenue d'une méningite suppose une bactériémie dont le point de départ est nasopharyngé. Cette bactériémie va permettre le franchissement de la barrière hémato-méningée, qui est une des barrières les plus imperméables de l'organisme. Il est important de souligner que cette étape nécessite des attributs spécifiques au méningocoque, comme le souligne le faible nombre d'agents bactériens capables de donner une méningite.

- Plus rarement, le méningocoque est responsable de chocs septiques foudroyants qui peuvent réaliser un tableau dit de *purpura fulminans*. Ces formes correspondent à des bactériémies initiales élevées qui ne s'accompagnent pas obligatoirement de méningites cliniques ; elles sont responsables de la mauvaise réputation de l'infection méningococcique car, même en cas de prise en charge précoce, elles peuvent conduire à la mort (20 à 30 % de mortalité selon les séries) ou laisser des séquelles importantes. Les raisons pour lesquelles certaines personnes resteront porteurs sains alors que d'autres feront soit une méningite, soit un *purpura fulminans*, commencent seulement à être cernées ; les sujets portant certains allèles rares du gène TLR4 (codant un récepteur aux lipopolysaccharides) verraient leur aptitude à neutraliser les méningocoques diminuée.

La nature du sérotype capsulaire permet d'individualiser plusieurs sérotypes, A, B, C, W135, Y notamment. Le sérotype A est principalement retrouvé en Afrique tropicale, dans la « ceinture méningitique » où il est responsable de poussées épidémiques sur un fond endémique. En France, comme en Europe de l'Ouest et en Amérique du Nord, les sérotypes B et C sont les principaux en cause.

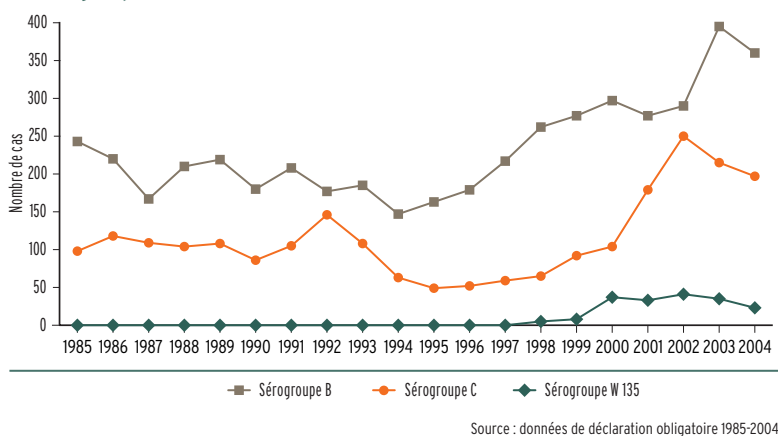
En 2004, le sérotype B représentait 59 % des cas, le sérotype C 32 % et le sérotype W135 4 %.

Rappel épidémiologique

L'incidence des infections à méningocoque C a été multipliée par 5 entre 1995 et 2003. Cependant, une baisse de l'incidence pour l'ensemble des sérotypes est observée en 2004 après huit années d'augmentation. En 2001-2002, le sérotype C ayant atteint un taux critique dans certaines régions de France (Puy-de-Dôme, Sud-Ouest), une vaccination des populations cibles a été engagée avec un vaccin conjugué.

FIGURE 2

Évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques de sérogroupes B, C et W135



Le séro groupe W 135, initialement signalé en Afrique et chez les pèlerins au retour de La Mecque, occupe une place croissante en France et se substitue au séro groupe A dans certains pays de la « ceinture méningitique » de l'Afrique.

Les tranches d'âge les plus touchées par les infections invasives à méningocoque sont les enfants de moins de 1 an, puis de 1 à 4 ans et les adolescents de 15 à 19 ans, enfin les enfants de 5 à 14 ans.

Les infections méningococciques en rapport avec une endémicité sont dues à des souches différentes. En revanche, de petites épidémies au sein de collectivités ou communautés urbaines ont été décrites dans certains pays d'Europe de l'Ouest et d'Amérique du Nord. Ces petites épidémies sont dues à des souches de sérogroupes B et C appartenant à des complexes clonaux particuliers et ayant une capacité de dissémination plus marquée que les souches endémiques.

En France, depuis 2003, il existe une situation hyperendémique, déjà observée en 1997 dans le département de Seine-Maritime, avec un taux d'incidence moyen annuel de 2,7 cas pour 100 000 impliquant une souche B14 : P1-7,16 appartenant au complexe clonal ET5/ST32.

Critères de déclaration des cas

Les infections invasives à méningocoque font partie des maladies à déclaration obligatoire sur les critères suivants :

1. Isolement bactériologique de méningocoques dans un site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.
2. Présence de diplocoques à Gram négatif à l'examen direct du LCR.

3. LCR évocateur de méningite bactérienne purulente (à l'exclusion de l'isolement d'une autre bactérie) et :

- soit présence d'éléments purpuriques cutanés, quel que soit leur type ;
- soit présence d'antigènes solubles méningococciques dans le LCR, le sang ou les urines ;

- soit PCR positive à partir du LCR ou du sérum.

4. Présence d'un *purpura fulminans* (*purpura* dont les éléments s'étendent rapidement en taille et en nombre, avec au moins un élément nécrotique ou ecchymotique de plus de trois millimètres de diamètre, associé à un syndrome infectieux sévère non attribué à une autre étiologie).

Dans l'entourage d'un cas répondant à cette définition, une prophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur (circulaire DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002).

Quel que soit le diagnostic évoqué et le traitement mis en œuvre par le médecin traitant, il n'y a pas lieu de réaliser une prophylaxie dans l'entourage d'un cas ne répondant pas à cette définition, même si le diagnostic retenu est celui de méningite bactérienne et qu'une antibiothérapie préalable aux prélèvements a été pratiquée.

La souche, si elle est isolée, ou, à défaut, le LCR doit être envoyé(e) au Centre national de référence.

Centre de référence

Centre national de référence des méningocoques : Institut Pasteur, Unité des Neisseria, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

On dispose en France de deux principes vaccinaux différents : les vaccins méningococciques polyosidiques (non conjugués), et les vaccins méningococciques polyosidiques C conjugués.

Les vaccins méningococciques polyosidiques

Caractéristiques des vaccins

Ces vaccins sont composés de polysides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* :

- A et C commercialisé sous le nom de Vaccin méningococcique A + C polyosidique® (Sanofi Pasteur MSD). Il contient 50 µg de chacun des deux polysides.

- A, C, Y, W135 commercialisé sous le nom Menomune® (Sanofi Pasteur MSD) ; ce vaccin est réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination amarile.

Les vaccins polysidiques ne sont pas actifs pour la prévention des infections à méningocoque B. En effet, une communauté antigénique entre le polyside capsulaire B et certains composants du cerveau rend ce polyside, d'une part, non immunogène, d'autre part, non propice à son utilisation.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins méningococciques polysidiques se présentent sous forme de poudre et de solvant et se reconstituent extemporanément. Ils s'injectent par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Ces vaccins sont peu efficaces chez le nourrisson, comme tout vaccin polysidique non conjugué. Il est conseillé de les utiliser seulement à partir de l'âge de 24 mois, sauf contage ou situation particulière.

Une personne vaccinée est considérée comme protégée dix jours après la vaccination et pour trois ans. Cette durée est plus courte pour les enfants vaccinés avant 24 mois.

Ces vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Recommandations

La faible immunogénicité chez le nourrisson et l'absence de la valence contre le sérotype B limitent considérablement les indications de ces vaccins polysidiques.

- En cas de contage avec une infection méningococcique A ou C, il est recommandé de vacciner, une fois le sérotype connu, les sujets contacts appartenant à l'entourage proche du malade et les sujets contacts qui se retrouvent régulièrement et de façon répétée dans la collectivité fréquentée par le malade, pendant les semaines qui suivent le dernier contact. Le vaccin pourra être administré aux sujets âgés de 6 mois ou plus pour le méningocoque A et âgés de 18 mois ou plus pour le méningocoque C.
- Le **Vaccin méningococcique A + C polysidique®** a été obligatoire en France chez les militaires appelés du contingent, de septembre 1992 jusqu'à la fin du service national. Il le reste pour le personnel professionnel.
- Les autorités sanitaires peuvent décider d'une campagne de vaccination dans des zones délimitées où l'incidence du méningocoque du sérotype C est particulièrement élevée (cas groupés ou épidémie).
- Pour les voyageurs, le vaccin est recommandé en cas de résidence ou de randonnées dans les zones à risques (« ceinture méningitique » en Afrique). Depuis 1988, l'Arabie saoudite exige que les pèlerins se rendant à La Mecque aient été préalablement vaccinés. Le **vaccin tétravalent A, C, Y, W135** est recommandé pour ces pèlerins en raison d'un important contage par des souches du sérotype W135.

Effets indésirables

Ces vaccins sont bien tolérés, avec, comme réactions mineures, une douleur et/ou rougeur au point d'injection selon une incidence pouvant atteindre plus de 50 % des cas et un épisode fébrile passager chez environ 5 % des vaccinés.

Les réactions graves signalées sont très rares. Il peut s'agir de réactions allergiques généralisées (<0,1 cas/100 000 doses), d'anaphylaxie (<1 cas/million) ou d'atteintes neurologiques (paresthésies, réactions méningées ou convulsions).

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Efficacité

Le vaccin est efficace en cas d'épidémies ; il permet de réduire le taux d'infection, mais non de portage, d'où l'intérêt de la chimioprophylaxie par la rifampicine.

L'efficacité clinique de la vaccination méningococcique A + C est bien documentée en milieu militaire, un seul échec ayant été constaté depuis cinq ans pour 1,4 million de personnes vaccinées.

Les vaccins méningococciques polyosidiques C conjugués

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins conjugués disponibles sont :

- **Meningitec®**, vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Wyeth Lederle).
- **Meninvact®**, vaccin méningococcique polyosidique du groupe C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Sanofi Pasteur MSD).
- **Menjugate®**, vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Chiron).
- **Neisvac®**, vaccin méningococcique polyosidique du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (Baxter).

Ces vaccins sont adsorbés sur sels d'aluminium.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins méningococciques C conjugués se présentent sous forme d'une suspension injectable (Meningitec®, Neisvac®) ou d'une poudre et d'un solvant (Meninvact®, Menjugate®). Ils s'injectent par voie intramusculaire.

L'avantage de ces vaccins est lié à la conjugaison, qui permet d'être efficace dès le plus jeune âge et induit une immunité T dépendante, avec possibilité de réponse anamnétique. Le schéma vaccinal est variable selon l'âge :

- Nourrissons de moins de 1 an : deux doses de 0,5 ml, injectées à au moins deux mois d'intervalle à partir de l'âge de 2 mois. Il est recommandé qu'une dose de rappel soit administrée après la primovaccination.
- Enfants à partir de 1 an, adolescents et adultes : une injection unique de 0,5 ml. La nécessité d'une dose de rappel n'a pas été établie chez les sujets vaccinés par dose unique.

Ces vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Recommandations

■ **Entre 2 mois et 2 ans**, le vaccin méningococcique C conjugué est recommandé pour les groupes à risque suivants :

- les enfants porteurs d'un déficit en properdine, ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou souffrant d'un déficit en fractions terminales du complément ;
- les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque du séro groupe C ;
- les sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du séro groupe C est particulièrement élevée.

■ **Au delà de 2 ans :**

– L'utilisation du vaccin polysidique tétravalent (A, C, Y, W₁₃₅) est recommandée pour les enfants porteurs d'un déficit en properdine, ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle, ou souffrant d'un déficit en fractions terminales du complément.

– L'utilisation de l'un ou l'autre vaccin méningococcique polysidique ou conjugué C est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque du séro groupe C.

– L'utilisation d'un vaccin méningococcique polysidique ou conjugué C est recommandée, conformément aux avis de la cellule d'aide à la décision, pour les sujets vivant dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque du séro groupe C est particulièrement élevée.

Associations vaccinales

Les vaccins méningococciques conjugués C peuvent être administrés en même temps que les vaccins suivants, mais en des sites d'injection séparés : vaccins diphtérique et tétanique, vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* (Hib), vaccin poliomyélitique inactivé, vaccin coquelucheux acellulaire ou à germes entiers, vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, vaccin hépatite B seul (l'association a été étudiée pour Meningitec®, Menjugate/Meninact® et Neisvac®) ou sous forme de vaccin hexavalent (l'association a été étudiée pour Menjugate/Meninact® et Neisvac®).

Dans diverses études menées avec différents vaccins, l'administration concomitante de vaccins conjugués méningococciques du séro groupe C avec des combinaisons contenant des composants coquelucheux acellulaires (avec ou sans virus poliomyélitiques inactivés, antigène de surface de l'hépatite B ou Hib conjugué) a montré des moyennes géométriques des titres d'anticorps sériques bactéricides (ASB) plus faibles comparativement aux administrations séparées ou aux coadministrations avec des vaccins coquelucheux à germes entiers. Les proportions de sujets qui atteignent des titres d'ASB d'au moins 1/8 ou 1/128 ne sont pas touchées. Actuellement, les conséquences potentielles de ces observations sur la durée de protection ne sont pas connues.

Effets indésirables

Lorsque ces vaccins sont administrés simultanément avec d'autres vaccins, les réactions mineures suivantes sont fréquentes : rougeur, sensibilité ou œdème au point d'injection (jusqu'à 50 % des vaccinés), irritabilité (environ 80 %

des nourrissons vaccinés) et fièvre supérieure à 38 °C (9 %). Néanmoins, la fréquence de ces effets indésirables est inférieure à celle observée pour d'autres vaccins pédiatriques ou pour d'autres vaccins polysidiques purifiés.

D'autres réactions systémiques telles que céphalées et malaise sont souvent observées après la vaccination de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte (jusqu'à 10 %).

Parmi les réactions graves signalées très rarement (<0,01 %), on trouve des réactions allergiques généralisées; des troubles neurologiques de type vertiges, convulsions, paresthésies; des nausées et/ou vomissements; des éruptions cutanées et des arthralgies.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, à une précédente administration, ou à un vaccin contenant de l'anatoxine diphtérique ou tétanique.

Comme pour les autres vaccins, l'administration des vaccins doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère.

Efficacité

Au Royaume-Uni, l'efficacité protectrice de cette vaccination a pu être mesurée après l'introduction du vaccin C conjugué dans le programme de vaccination des nourrissons (à 2, 3 et 4 mois) et au décours d'une campagne de vaccination de rattrapage des moins de 18 ans. Elle a été estimée, dans l'année qui a suivi la vaccination, à 93 % chez les nourrissons vaccinés en routine, 87 % chez les enfants vaccinés entre 5 et 11 mois, 88 % chez les enfants de 1 à 2 ans, 98 % chez les 3-4 ans et 96 % chez les adolescents de 11 à 16 ans.

Au-delà d'un an après la vaccination, l'efficacité reste élevée chez les enfants vaccinés entre 5 mois et 18 ans, mais diminue fortement chez les nourrissons vaccinés en routine. Les vaccins conjugués diminuent les portages pharyngés du sérotype vaccinal.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre les méningocoques de sérotype A, C, Y, W135 des voyageurs se rendant en zone d'endémie, du 14 septembre 2001.**
Bull Epidemiol Hebd 2002; 24 : 118.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C, du 8 mars 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2002; 24 : 121.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C, du 15 novembre 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2003; 6 : 38.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin conjugué contre le méningocoque C, du 27 juin 2003.**
Bull Epidemiol Hebd 2005; 29-30 : 131-2.
- Alonso JM, Taha MK.
Données de surveillance des infections à méningocoques, d'après l'étude des souches

- de *Neisseria meningitidis* au Centre national de référence. Bilan de l'année 2000. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.**
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 119-21.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- Buisson Y, Rey JL, Nicolas P, Soares JL, Meyran M. **Vaccination systématique des militaires français contre les méningocoques A et C. Bilan après 5 ans.**
Bull Epidemiol Hebd 1999; 11 : 42-3.
 - Caugant DA. **Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*.**
APMIS 1998; 106 : 505-25.
 - Denis F, Rey JL, Amadou A, Saliou P, Prince-David M, M'boup S, Cadoz M, Diop Mar I, Etienne J. **Emergence of meningococcal meningitis caused by W 135 serogroup in Africa.**
Lancet 1982; 2 (8311) : 1335-6.
 - Direction générale de la santé. **Prophylaxie des infections à méningocoque. Circulaire DGS/SD5C/2002/400 du 15 juillet 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2002; 39 : 189-95.
 - Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D et les bactériologistes du réseau Epibac. **Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2004; 34 : 165-8.
 - Hubert B, Goulet V, Riou JY. **Surveillance des infections à méningocoque en France, 1990-1997.**
Bull Epidemiol Hebd 1997; 42 : 189.
 - Miller E, Salisbury D, Ramsay M. **Planning, registration, and implementation of an immunisation campaign against meningococcal serogroup C disease in the UK : a success story.**
Vaccine 2002; 20 : S58-S67.
 - Perrocheau A. **Les infections à méningocoque en France en 2000. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.**
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 113-7.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
 - Trotter CL, Andrews NJ, Kaczmarski, Miller E, Ramsay ME. **Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction.**
Lancet 2004; 364 : 365-7.

La vaccination contre les oreillons

Les oreillons sont dus à un paramyxovirus dont le réservoir est strictement humain. La maladie est le plus souvent bénigne, mais certaines complications peuvent nécessiter une hospitalisation.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

Après une incubation de 14 à 21 jours, l'expression clinique la plus fréquente est une parotidite uni- ou bilatérale généralement fébrile. L'infection est inapparente dans environ 30 % des cas. Le sujet infecté, même non symptomatique, est contagieux 3 à 6 jours avant et 6 à 9 jours après l'atteinte parotidienne. En France, la maladie survient chez l'adulte dans plus de 10 % des cas. Elle est alors plus prolongée et plus souvent compliquée. La méningite ourlienne est la plus fréquente des complications, survenant dans environ 5 % des cas. Les encéphalites ourliennes sont rares et en général de bon pronostic. La surdité vraie est rare, mais des surdités transitoires s'observent dans 4 % des cas. Les complications glandulaires sont la pancréatite aiguë, l'atteinte ovarienne et, surtout, l'orchite, qui ne se voit qu'après la puberté et peut aboutir à une atrophie testiculaire unilatérale dans 6 % des cas.

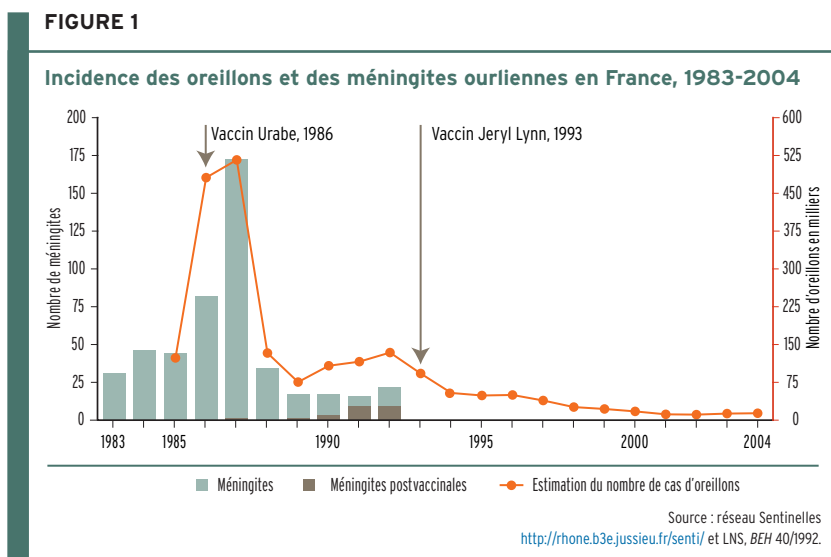
L'existence de fréquentes complications neurologiques, même si elles sont exceptionnellement graves, et la combinaison du vaccin avec les vaccins rougeoleux et rubéoleux justifient la vaccination systématique mise en œuvre

dans l'ensemble des pays industrialisés. Les études économiques ont de plus confirmé, en France comme ailleurs, le très bon ratio coût/efficacité de l'intégration de la valence oreillons au sein du vaccin triple.

Rappel épidémiologique

La transmission du virus ourlien est interhumaine par voie aérienne et le réservoir est strictement humain. Les épidémies sévissent surtout dans les collectivités (écoles, casernes). La contagiosité est importante et l'isolement inefficace.

Avant l'introduction du vaccin en France, on évaluait à plusieurs centaines de milliers le nombre de cas annuels. La surveillance des oreillons en France est assurée par le réseau Sentinelles depuis 1985 et les complications neuro-méningées ont été suivies par le réseau Epivir de 1983 à 1992. La **figure 1** montre l'évolution de l'incidence des oreillons et des méningites ourliennes ; elle met en évidence l'impact de la vaccination sur ces deux indicateurs épidémiologiques.



VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Deux souches de vaccin vivant atténué sont essentiellement utilisées dans le monde : la souche Jeryl Lynn et la souche Urabe.

Le vaccin est toujours combiné aux valences rougeole et rubéole et aucun vaccin monovalent n'est actuellement disponible en France.

Les souches utilisées dans les vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole actuellement commercialisés en France (ROR Vax® et Priorix®) sont respectivement la souche Jeryl Lynn et la souche RIT4385 dérivée de Jeryl Lynn. Le vaccin contient au moins 5 000 unités infectantes par dose.

Mode d'administration, conservation

Le vaccin se présente sous forme de poudre. La suspension vaccinale est reconstituée en injectant le solvant dans le flacon de poudre. L'injection se fait par voie sous-cutanée.

Il doit être conservé à une température comprise entre + 2 °C à + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

La problématique des oreillons en France est identique à celle de la rougeole : une vaccination efficace nécessite l'administration de deux doses et l'effet conjugué d'une couverture vaccinale insuffisante et d'une exposition plus faible dans l'enfance (du fait de la moindre circulation du virus) expose à la survenue de cas chez l'adolescent ou l'adulte jeune. Or, dans cette population, le risque de complications de type orchite ou ovarite et de leurs éventuelles conséquences sur la fertilité est plus fréquent. Des cas groupés au sein d'adultes jeunes ont été récemment rapportés dans une université en Grande-Bretagne. L'objectif du plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale n'est pas d'éliminer les oreillons ; il est cependant probable que le calendrier vaccinal, qui comporte deux doses de vaccin trivalent, et les niveaux de couverture vaccinale requis par le plan permettront également une élimination de la circulation du virus des oreillons en France.

Le calendrier de vaccination contre les oreillons est maintenant identique, chez l'enfant âgé de 12 mois, à celui de la vaccination contre la rougeole et la rubéole.

Dans le cadre du programme OMS d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale, la France a proposé les mesures suivantes, qui ont été approuvées par le CSHPF du 18 mars 2005 :

- la première dose de vaccin trivalent est recommandée à 12 mois (et non plus à partir de 12 mois) et la deuxième dose au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois ; il est nécessaire de respecter un intervalle d'au moins un mois entre deux injections ;
- deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (de 24 mois à 13 ans en 2005) et n'en ayant pas encore bénéficié ;
- une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole. Il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005¹.

1. Extension d'AMM chez l'adulte obtenue en 2005.

Les deux mesures ci-dessus, concernant les sujets âgés de plus de 24 mois et nés après 1979, n'induisent pas d'élargissement des cibles vaccinales. En effet, elles consistent essentiellement, pour les sujets qui n'ont pas respecté dans le passé le calendrier de vaccination préconisé contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, en un rattrapage de la ou des doses de vaccin qui n'ont pas été administrées.

Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer à l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit. Si le vaccin monovalent contre la rougeole est utilisé, le sujet devra alors recevoir deux autres injections de vaccin trivalent.

Des recommandations de vaccinations spécifiques ont été émises pour la vaccination autour d'un cas de rougeole ou de cas groupés incluant les 6-9 mois et les plus de 25 ans².

Par ailleurs les personnes de plus de 25 ans non vaccinées et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent des professions de santé, en formation, à l'embauche ou en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave, doivent recevoir une dose de vaccin trivalent.

Associations vaccinales

Si un test tuberculinique doit être pratiqué, il est préférable de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination triple, car le vaccin vivant contre la rougeole (et peut-être le vaccin contre les oreillons) pourrait entraîner une dépression temporaire de la sensibilité tuberculinique de la peau. Cette dépression de la sensibilité cutanée à la tuberculine peut durer de quatre à six semaines; le test ne devra pas être fait pendant cette période postvaccinale, afin d'éviter les résultats faussement négatifs.

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination devra être repoussée d'au moins trois mois, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole et acquis de façon passive.

Effets indésirables

Les réactions vaccinales après vaccination ourlienne sont dominées par des parotidites fugaces, indolores, unilatérales, survenant entre 10 et 20 jours après la vaccination (en moyenne 17 jours après). Des fébricules très modérées ou des érythèmes au point d'injection sont également possibles mais rares.

Les méningites aseptiques postvaccinales demeurent la complication la plus surveillée. Ces atteintes neurologiques ont une fréquence très faible : 1 cas/million de vaccinations avec la souche Jeryl Lynn, mais plus élevée avec

2. Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010, consultable sur le site <http://www.sante.gouv.fr>

la souche Urabe. La surveillance postmarketing canadienne rapporte avec cette dernière souche 1 cas/62 000 vaccinations, mais des données britanniques ont fait état d'une incidence plus forte en 1992, comprise entre 1/11 000 et 1/20 000 vaccinations. Ces effets indésirables ont entraîné, dans ce pays, la suspension de l'utilisation de la souche Urabe au profit de la souche Jeryl Lynn. Les réactions méningées surviennent entre le 15^e et le 21^e jour ; elles sont rapidement réversibles en cinq jours et n'ont été suivies d'aucune séquelle dans les pays qui ont largement surveillé ces réactions (France, Canada, Japon, Royaume-Uni). En France, l'augmentation des réactions méningées liées au vaccin Urabe, parallèlement à l'ascension de la couverture vaccinale, a conduit à substituer en 1994 la souche Jeryl Lynn à la souche Urabe dans le triple vaccin rougeole-oreillons-rubéole commercialisé à l'époque en France.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les vaccins contre les oreillons ont les contre-indications suivantes, liées à leur caractère vivant et à leur mode de production :

- Allergie connue à la néomycine ou à tout constituant du vaccin.
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire.
- Cas particulier des enfants nés de mère infectée par le VIH : le passage obligatoire des anticorps maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 9-10 mois environ (la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à 14 mois).

En France, il est donc nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant, déterminée par immunotransfert (Western Blot) avec l'apport éventuel de techniques de détection du génome viral, avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté.

– Si l'enfant n'est pas infecté, le calendrier vaccinal peut être normalement appliqué.

– Si l'enfant est infecté : il est conseillé de prendre l'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée (la vaccination contre la rougeole est recommandée pour les enfants infectés par le VIH à condition que les T4 soient supérieurs à 200/mm³).

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

L'allergie vraie aux protéines de l'œuf, qui était considérée naguère comme une contre-indication, fait maintenant l'objet d'une précaution d'emploi : vaccination le matin, observation pendant 30 minutes après la vaccination et disponibilité d'adrénaline, comme pour toute vaccination.

L'utilisation de ce vaccin est déconseillée pendant la grossesse.

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Effacité

Tous les pays utilisant largement ce vaccin constatent une diminution spectaculaire de l'incidence des oreillons. L'efficacité de la vaccination contre les oreillons a été bien démontrée aux États-Unis : depuis l'introduction de la vaccination en 1967, l'incidence s'est effondrée de 130 à 2,3 cas pour 100 000 habitants en 1982. Cependant, dans ce même pays, de petites épidémies ont été rapportées en 1986 chez des sujets de 20 à 30 ans non vaccinés et n'ayant jamais été en contact avec des cas d'oreillons. En Europe, les pays ayant mis en œuvre un schéma vaccinal comprenant deux doses et ayant atteint des niveaux très élevés de couverture vaccinale (au moins 95 % pour chacune des doses) ont virtuellement éliminé la maladie.

L'efficacité clinique mesurée à l'occasion des investigations d'épidémies d'oreillons s'est révélée, à plusieurs reprises, inférieure à l'excellente efficacité sérologique mesurée à l'occasion des essais cliniques, dans les suites immédiates de la vaccination. Cette différence pourrait refléter une durée de protection limitée, en tout état de cause moindre que celle estimée pour les vaccins contre la rougeole et la rubéole. Ce fait renforce la nécessité d'une seconde dose de vaccin contre les oreillons.

La réponse immunologique après vaccination n'est pas assez rapide pour prévenir la maladie après exposition.

Bibliographie

- **Calendrier vaccinal 2005. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section des maladies transmissibles) du 27 mai 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005; 29-30 : 142-7.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- Béqué P.
Vaccinations contre les oreillons et méningites.
Med Mal Infect 1993; 23 : 56-8.
- Béqué P, Broussin B.
Oreillons.
In : *Encycl Med Chir.*, Paris : Éditions techniques. Thérapeutique 25 040 A 10, 1991 (Bibl.).
- Centers for Disease Control and Prevention.
Mumps. United States 1985-1988.
Morb Mort Wkly Rep 1989; 38 : 101-5.
- Harling R, White JM, Ramsay ME, MacSween KF, Van den Bosch C.
The effectiveness of the mumps component of the MMR vaccine : a case control study.
Vaccine 2005; 23 (31) : 4070-4.
- Livartowski A, Reinert P.
Analyse coût-avantage de la vaccination contre les oreillons.
Med Mal Infect 1987; 17 : 515-8.
- Ministère de la Santé et des Solidarités.
Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010.
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf
- Nardone A, Pebody RG, van den Hof S, Lévy-Bruhl D, Plesner AM, Rota MC, *et al.*
Sero-epidemiology of mumps in Western Europe.
Epidemiol Infect 2003; 131 (1) : 691-701.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

Les infections à *Streptococcus pneumoniae* sont d'une grande fréquence, surtout aux âges extrêmes de la vie. La pneumonie à pneumocoque est l'une des premières causes de décès chez l'enfant dans les pays en développement. Dans les pays industrialisés, le pneumocoque constitue la première cause de méningites bactériennes chez l'enfant de moins de 2 ans. Chez le nourrisson et le sujet âgé, la mortalité des infections à pneumocoque reste élevée. D'autres groupes à risque, tels que les drépanocytaires homozygotes, les personnes splénectomisées et les personnes souffrant d'infections à VIH au stade sida, peuvent aussi développer des formes sévères, voire mortelles. L'une des difficultés rencontrées pour mettre au point un vaccin pneumococcique tient à la diversité antigénique de ce germe. En effet, quatre-vingt-neuf sérotypes capsulaires sont identifiés. L'intérêt du vaccin pneumococcique, déjà évident du fait de la mortalité élevée due à la virulence de certains sérotypes, s'est accru ces dernières années en raison de la résistance croissante de ce germe aux antibiotiques, et en particulier à la pénicilline. Cette résistance, liée à une modification des protéines de liaison à la pénicilline (PLP), est surtout retrouvée dans certains sérotypes (23F, 9V, 19F...). Elle concerne également d'autres pénicillines et bêta-lactamines. Il existe, de plus, des résistances multiples concernant, souvent simultanément, bêta-lactamines, chloramphénicol, tétracyclines et macrolides.

Un progrès important vient d'être réalisé avec la mise au point de vaccins conjugués.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Streptococcus pneumoniae est un commensal du rhinopharynx, surtout chez l'enfant : il peut facilement diffuser vers l'oreille et l'arbre respiratoire.

Aussi, les otites se rencontrent-elles surtout entre 6 mois et 3 ans. On admet qu'au moins 30 % d'entre elles sont dues au pneumocoque. Les otites à pneumocoque de l'enfant sont plus fébriles et plus douloureuses que les otites dues à d'autres agents pathogènes.

Dans les sinusites aiguës de l'adulte, le pneumocoque est retrouvé dans 25 % des cas.

Les infections respiratoires basses sont dominées par la pneumonie, réalisant la classique pneumonie franche lobaire aiguë avec, schématiquement, un stade de congestion, d'hépatisation rouge puis grise, suivie de réparation. Les bronchopneumonies, de même que les pneumonies interstitielles, sont plus rares. Le risque d'infection pulmonaire augmente régulièrement à partir de l'âge de 40 ans : il passe surtout de 1,63 entre 61 et 70 ans à 3,6 au-delà de 80 ans. La létalité est évaluée entre 5 et 15 % et est plus élevée dans les pneumopathies bactériémiques : la mortalité peut alors atteindre 25 %.

Pour ce qui est des méningites, depuis la disparition des méningites à *Haemophilus*, le pneumocoque est à l'origine de 36 % des méningites bactériennes tous âges confondus et est la première cause avant l'âge de 2 ans. Cette méningite peut être associée à une otite moyenne aiguë : elle est caractérisée par un début brutal foudroyant et des troubles neurovégétatifs importants. Le pronostic en est globalement sévère : dans une étude française récente, la mortalité était de 10 % et les séquelles neuropsychiques précoces de 30 %. Cette étude ne prenait pas en compte les troubles cognitifs, de révélation tardive. Lorsqu'on les intègre, le taux de séquelles est de 50 %.

Immunodépression, éthylisme, splénectomie, drépanocytose et âge avancé constituent des facteurs favorisant les infections sévères à pneumocoque. Le diagnostic bactériologique de l'infection pneumococcique est essentiellement direct, reposant sur l'examen direct et, surtout, sur la culture de liquides biologiques (liquide céphalorachidien, sang, liquide de ponction) ou de pus (otite).

L'étiologie pneumococcique des pneumopathies est plus difficile à préciser sur les seuls crachats ou prélèvements pharyngés si les hémocultures sont négatives. La recherche d'antigènes bactériens dans les produits pathologiques a d'abord été effectuée par agglutination : de nouvelles méthodes utilisant les anticorps monoclonaux sont d'une grande spécificité, mais perdent leur intérêt du fait d'une trop grande sensibilité (examen positif par un portage pharyngé). La recherche d'ADN de pneumocoque par PCR sur LCR et/ou sérum est de plus en plus pratiquée. Le diagnostic sérologique avec recherche et titrage des anticorps antipolyosidiques ou antipolyoside C n'est pas du domaine de la routine.

Rappel épidémiologique et surveillance

En France, les infections pneumococciques sont surveillées par le Centre national de référence des pneumocoques. Celui-ci a eu le mérite de recueillir, en collaboration avec les Observatoires régionaux des pneumocoques, les informations sur la résistance aux antibiotiques et sur les sérotypes pneumococciques impliqués dans les diverses infections. Les prévalences des souches de sensibilité diminuée ou résistantes étaient en 2003 de 44 % pour la pénicilline G, de 32 % pour les tétracyclines et de 53 % pour l'érythromycine.

La surveillance des méningites et des septicémies se fait grâce au réseau Epibac. Le recueil de données relatives aux méningites bactériennes chez l'enfant est effectué depuis 2001 dans la majorité des services de pédiatrie français par un Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant.

Pour les pneumonies, il n'existe pas de surveillance précise. On estime cependant qu'en France, l'incidence des pneumonies se situe entre 100 000 et 120 000 cas par an, le nombre de décès étant compris entre 3 500 et 11 000, essentiellement chez le sujet âgé. L'incidence des otites serait de 200 000. Le total des cas annuels d'infections à pneumocoque est évalué à 455 000.

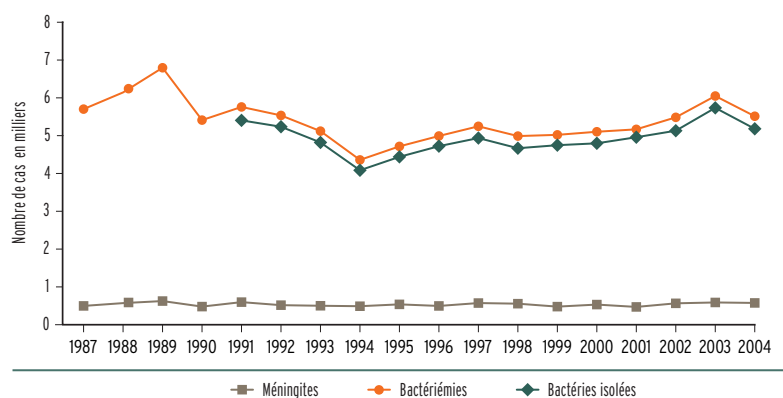
La situation épidémiologique en France est illustrée par les **figures 1, 2 et 3**.

Centre de référence

Centre national de référence des pneumocoques : Hôpital européen Georges-Pompidou, Laboratoire de microbiologie, 20 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15.

FIGURE 1

Nombre d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, France, 1987-2004



Source : réseau Epibac.

FIGURE 2

Évolution de la répartition des bactéries à l'origine de méningites, France, 1991-2004

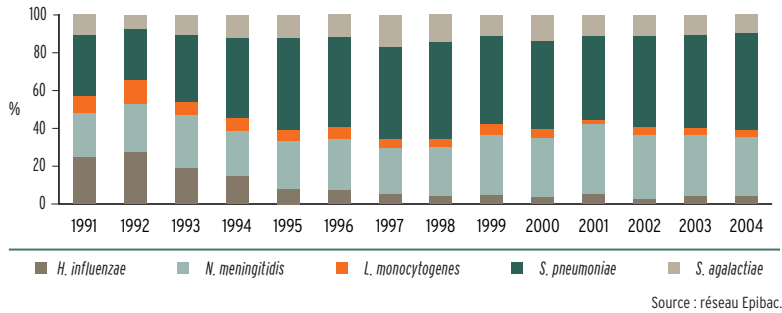
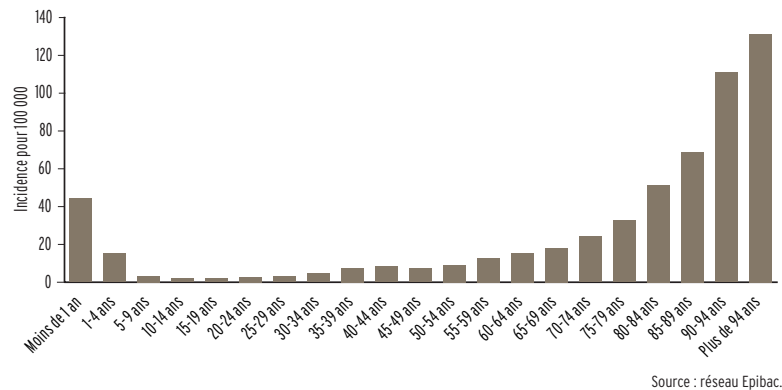


FIGURE 3

Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2004



VACCINATION

On dispose en France de deux principes vaccinaux pneumococciques différents : le vaccin polysidique non conjugué et le vaccin polysidique conjugué.

Le vaccin polysidique non conjugué

Caractéristiques du vaccin

La virulence de *Streptococcus pneumoniae* est liée en grande partie à sa capsule de nature polysidique. Les polysides capsulaires du pneumocoque induisent chez la souris et chez l'homme une réponse thymo-indépendante, c'est-à-dire

que ces antigènes ne peuvent se fixer que sur les récepteurs des lymphocytes B matures pour induire une réponse anticorps. Cette réponse se caractérise par la synthèse d'IgM, mais aussi d'IgG2 et d'IgA. Malheureusement, chez l'enfant de moins de 2 ans, l'immaturité immunologique explique la faible antigénicité du vaccin polysidique dans cette tranche d'âge.

Le vaccin polysidique Pneumo 23® contient 25 µg de polyside purifié de vingt-trois sérotypes : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F. Chez l'adulte, la réponse en anticorps après une injection est variable suivant les sérotypes : elle est constamment faible pour le 23F.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin doit être administré en une seule injection par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

L'intervalle entre deux injections ne doit pas être inférieur à cinq ans (il existe un risque de réaction locale importante en cas d'injections rapprochées). Chez le sujet immunodéprimé ou asplénique, où le risque d'infections graves est majeur, un intervalle de trois ans entre deux injections est conseillé.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

Chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans, la vaccination pneumococcique avec le vaccin polysidique 23 valent¹ est recommandée, tous les cinq ans, chez les sujets suivants :

- les sujets splénectomisés,
- les drépanocytaires homozygotes,
- les patients atteints d'un syndrome néphrotique,
- les insuffisants respiratoires,
- les patients alcooliques avec hépatopathie chronique,
- les insuffisants cardiaques,
- les sujets ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

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

En cas de splénectomie programmée, le vaccin sera administré au moins deux semaines avant l'intervention. La prophylaxie par pénicilline associée demeure nécessaire pour les malades drépanocytaires et les aspléniques.

Contre-indications

L'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin est une contre-indication. La vaccination n'est pas recommandée chez les personnes ayant été vacci-

1. Dirigé contre vingt-trois sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

nées depuis moins de trois ans. Une infection pneumococcique récente ne constitue pas une contre-indication à cette vaccination.

Effets indésirables

De légères réactions locales transitoires telles que douleur, érythème, induration ou œdème surviennent chez environ 50 % des sujets vaccinés. La fréquence des réactions d'intensité sévère de type réactions au site d'injection, poussées fébriles ou myalgies est inférieure à 1 %. Enfin, de sévères réactions allergiques ont été très rarement rapportées.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Efficacité

Si le taux de protection théorique se situe entre 85 et 90 %, il faut préciser que l'immunogénicité est souvent faible, non seulement pour le sérotype 23F, mais aussi pour les sérotypes 6, 10A, 18B, 19F et 22.

Sur le plan clinique, les études sont discordantes : l'efficacité semble comprise entre 50 et 70 % pour ce qui est des infections sévères avec bactériémies. L'efficacité vaccinale est faible chez les immunodéprimés. Après vaccination, les anticorps détectables ont une durée de cinq ans chez l'adulte et de trois ans chez le sujet âgé et les sujets aspléniques. Il faut préciser que le vaccin pneumococcique n'induit pas d'immunité muqueuse et ne modifie donc pas le portage pharyngé.

Le vaccin polysidique conjugué

Caractéristiques du vaccin

Depuis 2001, un vaccin pneumococcique conjugué à une protéine diphtérique est disponible en France. Ce vaccin contient sept sérotypes : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F.

Comme le vaccin *Haemophilus* conjugué, il est immunogène dès le deuxième mois de vie pour les sept sérotypes qu'il contient.

D'après les données du Centre national de référence des pneumocoques, ce vaccin couvre théoriquement 77 % des sérotypes rencontrés dans les méningites, 84 % dans les bactériémies et 80 % dans les otites moyennes aiguës. Le spectre d'activité théorique est encore plus élevé pour les pneumocoques résistant à la pénicilline (91 % pour les méningites, 100 % pour les bactériémies et 96 % pour les otites).

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire.

Le schéma de vaccination varie selon l'âge :

- Nourrissons âgés de 2 à 6 mois : trois doses de 0,5 ml avec rappel un an plus tard.
- Entre 6 mois et 1 an : deux doses suivies d'un rappel un an plus tard.

- Entre 1 et 2 ans : une dose suivie d'un rappel vers 18 mois.
- Enfants âgés de 24 mois à 5 ans : une seule dose.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

Chez l'enfant de moins de deux ans, la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent² est fortement recommandée à partir de 2 mois pour les enfants présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection par le VIH ;
- déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :
 - une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique,
 - un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour néoplasie, lymphome ou maladie de Hodgkin, leucémie, transplantation d'organe ;
- cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque ;
- pneumopathie chronique (à l'exception de l'asthme, sauf les asthmes sous corticothérapie prolongée) ;
- brèche cérébro-méningée ;
- diabète.

La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué est également recommandée pour les enfants âgés de moins de 2 ans exposés à un ou des facteurs de risque lié(s) au mode de vie et identifiés dans la littérature : enfant gardé plus de quatre heures par semaine en compagnie de plus de deux enfants en dehors de la fratrie, enfant ayant reçu moins de deux mois d'allaitement maternel, enfant appartenant à une fratrie d'au moins trois enfants (d'âge préscolaire).

Enfin, la vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué est recommandée pour les candidats à une implantation cochléaire et les porteurs d'implants cochléaires âgés de moins de 2 ans.

Associations vaccinales

Ce vaccin peut être administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques, conformément aux schémas de vaccination recommandés. Les différents vaccins injectables doivent toujours être administrés en différents points d'injection. Il convient de se référer au libellé de l'AMM.

Effets indésirables

Ce vaccin est généralement bien toléré lorsqu'il est administré simultanément avec d'autres vaccins pédiatriques. Chez le nourrisson, des réactions au site d'injection d'intensité modérée telles qu'érythème, œdème et douleur (25 %), et des poussées fébriles supérieures à 38 °C (33 %) ou à 39 °C (2 %) peuvent

2. Dirigé contre sept sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

survenir dans les 24 à 48 heures suivant l'injection. Des cas de somnolence et de perte d'appétit ont également été fréquemment observés chez l'enfant.

Selon Black *et al.*, la tolérance du vaccin est apparue équivalente chez les nouveau-nés à terme et les prématurés.

Des réactions graves de type convulsions ont été rapportées, selon une fréquence de l'ordre de 6/100 000 doses.

Les données récentes de pharmacovigilance, reposant sur 27 millions de doses distribuées majoritairement aux États-Unis, font état de :

- réactions au site d'injection (érythèmes, œdèmes) : 10,5/100 000 doses ;
- réactions fébriles supérieures à 38 °C : 4,4/100 000 doses ;
- effets indésirables graves (œdèmes diffus, convulsions, bronchospasmes) : 6/100 000 doses.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Ce vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique.

Efficacité

Dans une étude américaine portant sur plus de 37 000 enfants, l'efficacité de ce vaccin contre des infections invasives graves a été de 94 % vis-à-vis des sérotypes vaccinaux. Au cours de cette étude, il a été également démontré une diminution significative des pneumopathies et des otites récidivantes.

Parallèlement, une étude finlandaise visant à évaluer l'efficacité du vaccin contre l'otite moyenne aiguë due au pneumocoque a montré une efficacité de 57 % dans les otites provoquées par les sérotypes contenus dans le vaccin ; en revanche, l'impact du vaccin sur le nombre total d'otites, quelle qu'en soit la cause, n'a été que de 6 %.

Ce vaccin ayant le mérite de diminuer considérablement le portage pharyngé des pneumocoques, en particulier ceux résistant à la pénicilline, on peut espérer à moyen terme une diminution des infections à pneumocoque résistant à la pénicilline, en particulier dans les collectivités d'enfants, et plus particulièrement les crèches. Par prudence, une surveillance attentive des sérotypes circulant est nécessaire afin de vérifier l'absence de substitution par des sérotypes non compris dans le vaccin. Enfin, il s'agit d'un vaccin altruiste, puisque la réduction du portage induit une réduction de la circulation des pneumocoques des sept sérotypes vaccinaux et une diminution des infections dans les tranches d'âge non vaccinées.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué Prevenar®, du 8 mars 2002.**
Bull Epidemiol Hebd 2002; 24 : 119.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination par le vaccin anti-pneumococcique conjugué Prevenar®, du 17 janvier 2003.**
Bull Epidemiol Hebd 2003; 6 : 40.
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les méningites des candidats à l'implantation cochléaire et des porteurs d'implants cochléaires, du 15 novembre 2003.**
Bull Epidemiol Hebd 2003; 6 : 38-9.
- **Calendrier vaccinal 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005; 29-30 : 142-7.
- **Le pneumocoque et sa pathologie, 19^e colloque, Paris, 15 mars 2002.**
Méd Mal Infect 2002; 32 (suppl. 1) : 1s-86s.
- Black S, Shinefield H.
Safety and efficacy of the seven-valent pneumococcal conjugate vaccine : evidence from Northern California.
Eur J Pediatr 2002; 161 Suppl 2 : S127-31.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, Lewis E, Ray P, Hansen JR, *et al.*
Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.
Pediatr Infect Dis J 2000; 19 : 187-95.
- Dagan R, Melamed R, Muallem M, Piglansky L, Yagupsky P.
Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine.
J Infect Dis 1996; 174 : 1271-8.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A, Jokinen J, Haapakoski J, Herva E, *et al.*
Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.
N Engl J Med 2001; 344 : 403-9.
- Fedson DS, Musher DM, Eskola J.
Pneumococcal vaccine.
In : Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 3rd Ed. Philadelphia : Saunders Co, 1999 : 553-607.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, *et al.*
Efficacy of pneumococcal vaccination in adults.
Arch Intern Med 1994; 154 : 2666-77.
- Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D et les bactériologistes du réseau Epibac.
Infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France en 2001-2002.
Bull Epidemiol Hebd 2004; 34 : 165-8.
- Vergnaud M, Bourdon S, Brun M, Cattier B, Chanal C, Chardon H *et al.*
Observatoires régionaux du pneumocoque : analyse des résistances aux antibiotiques et des sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* en 2001.
Bull Epidemiol Hebd 2003, 37 : 173-6.

La vaccination contre la poliomyélite

Les trois types de poliovirus responsables de la maladie (sérotypes 1, 2 et 3) appartiennent au genre des entérovirus. Le réservoir est humain, constitué par les personnes infectées, le plus souvent de façon inapparente. La transmission se fait soit directement par contact avec les matières fécales ou les sécrétions pharyngées d'une personne infectée, soit indirectement par ingestion de produits souillés, le virus pouvant résister plusieurs semaines dans le milieu extérieur.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Après ingestion, les poliovirus se multiplient au niveau du tractus gastro-intestinal, gagnent le système lymphatique et peuvent passer dans le sang ; chez un petit nombre d'individus, après cette phase de virémie, les virus peuvent gagner les tissus nerveux (cornes antérieures de la moelle, cerveau...) et provoquer des lésions irréversibles. L'infection peut être pratiquement inapparente ou se traduira par un train fébrile, une sensation de malaise, des céphalées, des troubles gastro-intestinaux, une raideur de la nuque et du dos avec ou sans paralysie. Les paralysies sont d'extension très variable, touchant un muscle, un membre, entraînant une paralysie généralisée avec des troubles respiratoires pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être à l'origine de handicaps parfois très lourds, pour la vie. En l'absence de politique vaccinale, le

taux d'infection dans les foyers comprenant de jeunes enfants peut atteindre 100 %. La proportion des infections qui évoluent vers des formes paralytiques est de l'ordre de 1/1000 chez le petit enfant et de 1/75 chez l'adulte, selon le type de virus en cause et les conditions socioéconomiques.

La durée d'incubation varie de 3 à 21 jours. La période la plus contagieuse s'étend de 7 à 10 jours avant et après l'apparition des symptômes. Les virus peuvent être isolés dans les selles pendant six semaines ou plus.

Le diagnostic virologique est essentiellement direct ; on recherche les virus à partir de prélèvements de gorge et de selles, parfois de LCR (mais la ponction est déconseillée en cas de suspicion). La culture est pratiquée sur au moins deux systèmes cellulaires (fibroblastes embryonnaires humains et cellules de primates en lignée continue). La culture peut être rapide, l'effet cytopathogène caractéristique apparaît en un à six jours. La neutralisation de celui-ci à l'aide de pool d'antisérums (1+2+3) et de sérums monovalents permet de confirmer le diagnostic de poliovirus et se fait dans le Centre national de référence. On peut aussi utiliser la PCR pour faire un diagnostic séquentiel d'entérovirus, puis de poliovirus. Le titrage des anticorps sur deux échantillons de sérums, l'un prélevé le plus tôt possible, le second deux à trois semaines plus tard, peut permettre d'observer une séroconversion ; mais assez souvent le titre des anticorps « neutralisants » dans le premier sérum est déjà élevé et l'interprétation de la sérologie à des fins de diagnostic est limitée. L'isolement viral reste la référence ; il permet d'établir des comparaisons et des filiations entre souches.

Rappel épidémiologique et surveillance

Depuis 1988, l'Organisation mondiale de la santé a fixé un objectif d'éradication de la poliomyélite, initialement prévu pour 2000, puis repoussé à 2005, et actuellement à 2008-2010, en raison notamment des difficultés d'application de la vaccination dans le sous-continent indien et au Nigeria.

L'ensemble du continent américain n'a signalé aucun cas de poliomyélite sauvage depuis 1991 et a été déclaré exempt de poliomyélite par une commission de l'OMS en 1994. Le dernier cas de paralysie dû à un poliovirus sauvage endémique dans la région du Pacifique occidental (incluant la Chine) a été notifié au Cambodge en 1997, et l'élimination y a été certifiée en 2000.

Dans la Région européenne de l'OMS, où l'on observait en moyenne 200 cas par an dans les années 1990, quelques épidémies sont survenues en 1992-1993 aux Pays-Bas, dans une communauté religieuse refusant les vaccinations, et en 1995-1996 en Albanie. À la suite de la mise en œuvre de journées régionales de vaccination, 7 cas seulement ont été rapportés en 1997 pour l'ensemble de la Région, et 26 en 1998, tous en Turquie. Aucun cas n'a été déclaré en 1999, mais en 2000, deux cas importés sont survenus en Bulgarie. L'élimination a été prononcée le 21 juin 2002.

En revanche, de nombreux cas surviennent encore, sous forme endémo-épidémique, dans les pays d'Afrique subsaharienne et dans le sous-continent indien, constituant donc un réservoir de virus et faisant persister le risque

d'exportation de cas vers d'autres pays. Ainsi, à partir du Nord-Nigeria, la poliomyélite a été dernièrement réimportée en Afrique subsaharienne, puis au Moyen-Orient et en Indonésie où, après dix ans d'interruption, ont été observés plusieurs centaines de cas en 2005 (poliovirus 1, souche nigériane). En Afrique subsaharienne dix pays, de la Guinée à l'ouest jusqu'en Éthiopie à l'est, qui avaient réussi à éliminer la poliomyélite, ont déclaré des cas importés, et dans six d'entre eux (Mali, Burkina, Côte d'Ivoire, Tchad, République centrafricaine, Soudan), la maladie a même été ré-endémisée.

En France, la déclaration de la poliomyélite est obligatoire depuis 1936. Depuis l'introduction de la vaccination contre la poliomyélite dans le calendrier vaccinal français (1958 pour le vaccin inactivé de Salk ou Lépine et 1962 pour le vaccin oral de Sabin) et son caractère obligatoire en juillet 1964, le nombre de cas a considérablement diminué [figure 1].

Entre 1977 et 1989, 109 cas de poliomyélite ont été enregistrés. Onze cas étaient associés au vaccin oral, dont six après la première dose (le dernier cas vaccinal est survenu en 1986).

En 1990, pour la première fois, aucun cas de poliomyélite dû à une souche sauvage autochtone n'a été déclaré en France et cette situation persiste jusqu'à ce jour. Un cas importé a été déclaré en 1995 [figure 2].

Durant la période 1977-1984, on notait une prédominance de la maladie chez les enfants de moins de 5 ans (65 %). Au cours des années 1985-1997, les cas survenaient plus fréquemment chez l'adulte (43 %, contre 19 % au cours des années 1977-1984). La fréquence des cas dus au sérotype 1 tendait à diminuer au profit du sérotype 3.

Depuis janvier 2000, un renforcement de la surveillance a été mis en place grâce au Réseau de surveillance des entérovirus (RSE), constitué du groupe des entérovirologues français, des laboratoires ayant participé au réseau EpiVir

FIGURE 1

La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2004

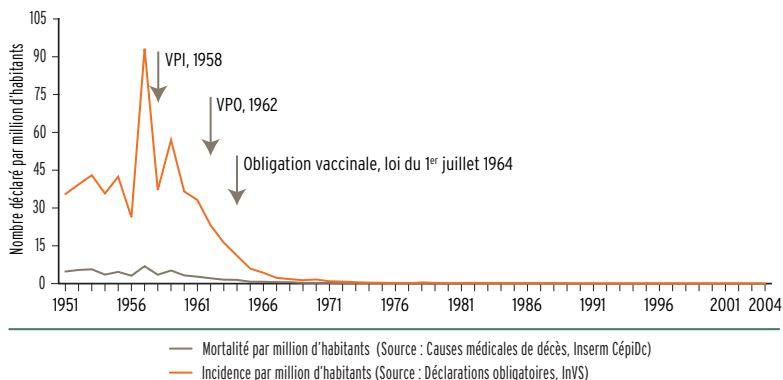
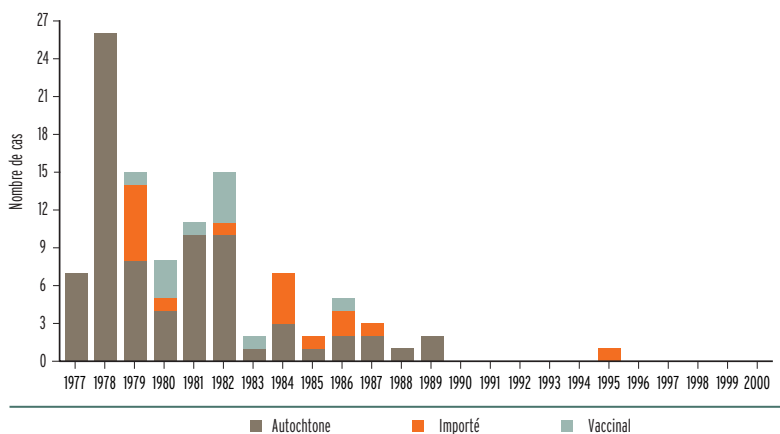


FIGURE 2

Origine des cas de poliomyélite en France, 1977-2000



Source : CNR des entérovirus, Lyon.

et de nouveaux laboratoires volontaires. Le RSE est coordonné sur le plan biologique par le CNR et, sur le plan épidémiologique, par l'Institut de veille sanitaire.

Critères de déclaration des cas

Pour la déclaration obligatoire, la définition des cas est : poliomyélite aiguë, quelle qu'en soit la forme clinique, mais aussi tout isolement au laboratoire d'un poliovirus sauvage ou dérivé d'une souche vaccinale.

Tout cas suspect de poliomyélite doit être signalé en urgence à la Direction départementale de l'action sanitaire et sociale. Toute paralysie flasque aiguë doit faire évoquer le diagnostic de poliomyélite et faire l'objet d'examen virologiques et sérologiques. Un syndrome méningé viral doit également faire évoquer ce diagnostic, en particulier dans un contexte de séjour en pays endémique et de vaccination incomplète ou absente. La classification d'un cas suspect est provisoire, la confirmation ou l'infirmité du diagnostic doit avoir lieu dans les dix semaines qui suivent le début de la maladie. Toutes les souches doivent être systématiquement envoyées au CNR de Lyon pour identification du virus et sérotypage. Le résultat est confirmé par le Centre européen OMS de la poliomyélite (RKI-Berlin, Allemagne), auquel toutes les souches de poliovirus sauvages ou vaccinales doivent être adressées dans les délais les plus brefs.

Comme la maladie a disparu en France, tout cas suspect doit faire l'objet d'une enquête épidémiologique comportant la confirmation du diagnostic, la recherche du virus (dans les selles) et le diagnostic sérologique, la recherche des sujets contacts, la recherche du virus dans le milieu extérieur si possible.

Les mesures de vaccination qui s'imposent pour limiter la diffusion doivent être immédiatement mises en place.

Centre de référence

Centre national de référence des entérovirus : Laboratoire de virologie, Domaine Rockefeller, 69373 Lyon cedex 08.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Le vaccin simple

Le vaccin inactivé contre la poliomyélite est commercialisé sous le nom d'Imovax Polio®. Le vaccin contient une dose vaccinnante de vaccin poliomyélitique inactivé de types 1, 2 et 3, correspondant à la quantité d'antigène satisfaisant aux normes du test d'antigénicité décrit aux Pharmacopées française et européenne.

Le vaccin poliomyélitique atténué oral n'est plus disponible en France.

Les vaccins combinés

Le vaccin poliomyélitique inactivé est préparé à partir des trois types de virus poliomyélitiques, cultivés sur lignée cellulaire continue Vero et inactivés par le formol. La composition pour une dose de 0,5 ml est la suivante : 40 unités de D antigène pour le type 1 ; 8 unités pour le type 2 ; 32 pour le type 3. Les combinaisons du vaccin poliomyélitique inactivé comprennent : Infanrix Hexa® (6 valences) ; Infanrix Quinta® , Pentavac® (5 valences) ; Infanrix Tetra® , Tetravac acellulaire® , Repevax® , Boostrixtetra® (4 valences) ; DTPolio® , Revaxis® (3 valences).

Leur composition figure en Annexe 7.

Mode d'administration, conservation

Le vaccin poliomyélitique inactivé est administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire à la dose de 0,5 ml ; les combinaisons sont administrées par voie intramusculaire.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit jamais être congelé.

Politique vaccinale, législation et recommandations

Le vaccin inactivé de Salk ou Lépine a été introduit dans le calendrier vaccinal français en 1958, et le vaccin oral Sabin en 1962. La vaccination a été rendue obligatoire en juillet 1964 et étendue à tous les jeunes adultes de moins de 30 ans. Les deux vaccins ont été utilisés avec une prédominance pour le vaccin

oral au cours des années soixante-dix. Depuis 1982, année durant laquelle plusieurs cas de poliomyélite liés à la vaccination orale ont été déclarés, le vaccin inactivé a été recommandé par la Direction générale de la santé, pour éviter les accidents paralytiques. L'utilisation du vaccin oral est réservée aux situations épidémiques, et il n'est plus disponible pour la vaccination de routine. Les personnes nées avant 1934 peuvent ne pas avoir été vaccinées et aucune occasion ne doit être manquée de les vacciner au cours de leur vie adulte avec le vaccin inactivé.

Vaccination des nourrissons et des enfants

Le vaccin inactivé est l'un des composants des vaccins pentavalents ou hexavalents recommandés pour la vaccination du nourrisson dès l'âge de 2 mois.

La primovaccination comporte trois injections à un mois d'intervalle. Une dose de rappel est nécessaire un an après la troisième injection de primovaccination.

Rappels ultérieurs : un rappel est recommandé à 6 ans, à 11 ans, puis entre 16 et 18 ans.

Vaccination des personnes de plus de 18 ans

Les personnes les moins bien vaccinées en France sont les adultes nés avant les années cinquante.

La primovaccination comporte deux injections à un mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose six à douze mois après la deuxième dose. Un rappel est nécessaire tous les dix ans à l'âge adulte. Un contrôle et une régularisation de la situation vaccinale doivent être faits pour tous les voyageurs, tout particulièrement ceux voyageant en zone d'endémie.

Conduite à tenir en cas d'épidémie

Après un cas même suspect de poliomyélite à virus sauvage, la mise à jour du statut vaccinal à l'aide du vaccin inactivé doit être réalisée pour toutes les personnes vivant dans l'entourage du cas. La vaccination complète doit être administrée aux personnes jamais vaccinées, ou dont le statut est inconnu.

Effets indésirables

Le vaccin poliomyélitique injectable est bien toléré. En effet, après injection de ce *vaccin inactivé*, les effets indésirables observés se limitent à des réactions locales mineures telles que douleur, érythème, induration ou œdème pouvant survenir dans les 48 heures suivant l'injection et persister un ou deux jours. Leur incidence et leur sévérité peuvent être influencées par le site, la voie et le mode d'injection, le nombre d'injections préalablement reçues.

Après administration du *vaccin atténué oral*, une réversion du virus vaccinal ou un terrain immunodéprimé peut être à l'origine de la survenue exceptionnelle de paralysies chez le sujet vacciné (dans les trente jours suivant la vaccination) ou dans son entourage non vacciné (dans les soixante jours). En France, ce risque a été estimé à environ un cas sur 7,8 millions de doses distri-

buées chez le vacciné et un cas sur 5,5 millions de doses distribuées chez les contacts (surtout poliovirus de sérotype 3). Rappelons que le vaccin oral n'est plus disponible en France.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin inactivé est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants ou à un vaccin contenant les mêmes substances, à l'un des excipients, aux antibiotiques présents à l'état de traces (néomycine, streptomycine et polymyxine B).

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

Pour le vaccin oral, qui n'est plus disponible en France, mais encore utilisé dans de nombreux pays, en particulier en développement, les contre-indications sont les suivantes :

- hypersensibilité connue à l'un des composants du vaccin, à la néomycine, à la streptomycine et à la polymyxine B, ou en cas de réaction sévère à une administration antérieure d'un vaccin poliomyélitique oral ;
- déficits immunitaires congénitaux ou acquis chez le sujet à vacciner ou dans son entourage. Les déficits immunitaires incluent notamment les infections par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et les traitements immunodépresseurs. Dans ces cas, il convient d'utiliser le vaccin inactivé ;
- maladies malignes évolutives.

Efficacité

Après administration du vaccin inactivé, les anticorps neutralisants sériques apparaissent dès la deuxième injection et persistent au moins cinq ans après le premier rappel. Après administration du vaccin vivant atténué, l'immunité sérique et intestinale locale apparaît dès la première dose et est complétée par les doses suivantes.

L'efficacité protectrice du vaccin inactivé dans sa version initiale a été démontrée dans un essai contrôlé mené par Thomas Francis aux États-Unis en 1955 ; 400 000 enfants avaient reçu par tirage au sort soit un vaccin, soit un placebo ; 71 cas de paralysies poliomyélitiques ont été observées dans le groupe vacciné, contre 445 dans le groupe témoin non vacciné. L'efficacité calculée du vaccin était comprise entre 80 et 90 %. Cette efficacité a été confirmée par des travaux ultérieurs.

Bibliographie

- **Éradication de la poliomyélite : la situation en 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 39-40 : 197-204.
- **Le point sur l'élimination de la poliomyélite.**
Bull Epidemiol Hebd 2000 ; 46-47 : 201-11.
- Antona D.
L'éradication des maladies infectieuses : l'exemple de la poliomyélite.
Médecine/Sciences 2002 ; 18 : 55-61.
- Beytout J, Denis F, Allaert FA.
Description du statut vaccinal de la population adulte française.
Med mal Infect 2002 ; 32 : 678-88.
- Guérin N, Le Quellec-Nathan M, Rebiere I, Dubrou S.
Surveillance de la poliomyélite et des poliovirus en France.
Bull Epidemiol Hebd 1997 ; 12 : 51-3.
- Justin C.
Obligatoires ou recommandées, les vaccinations sont-elles bien pratiquées en France ?
Solidarité Santé Etudes Stat 1990 ; 3-4 : 19-33.
- Lina B, Aymard M, Chomel JJ, Thouvenot D, Antona D.
Surveillance des entérovirus en France en 2000.
In : *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 97-102.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
- Malvy D, Fuchs F, Dubois F, Roure C, Aymard M, Drucker J.
Enquête séroépidémiologique de la poliomyélite dans six départements du Centre-Ouest de la France.
Med Mal Infect 1996 ; 26 : 714-20.
- Strebel PM, Sulter RW, Cochi SL, Biellik RJ, Brink EW, Kew OM, et al.
Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild virus – Associated Diseases.
Clin Infect Dis 1992 ; 14 : 568-79.

La vaccination contre la rage

La vaccination contre la rage a été la première vaccination mise au point après l'inoculation de la vaccine par Jenner. C'est d'ailleurs en hommage à Jenner que Pasteur a adopté le terme de vaccination pour son procédé de traitement après exposition contre la rage. En effet, le traitement antirabique après exposition met à profit la durée de l'incubation de la maladie, généralement longue, pour immuniser le patient contre le virus qui lui a été inoculé. Le traitement antirabique après exposition correspond à une « course de vitesse » entre le virus et le système immunitaire du patient contaminé. C'est dans cette optique que la sérothérapie est associée au traitement vaccinal dans les contaminations sévères.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Données épidémiologiques

La rage est une zoonose. Tous les animaux à sang chaud sont sensibles au virus de la rage, mais les mammifères, et plus particulièrement les carnivores, sont les principaux vecteurs de la maladie. La rage est répandue dans le monde entier, sauf dans certaines îles du Pacifique et de l'Atlantique et au Japon. On distingue la *rage canine*, ou *rage des rues*, dont le vecteur principal est le chien errant et qui sévit en Asie, en Afrique, au Moyen-Orient et, à un moindre degré, en Amérique du Sud, et la *rage selvatique*, ou *rage des animaux sauvages*, dont le vecteur principal est différent selon les zones géographiques : le renard

roux en Europe, le raton laveur en Amérique du Nord, le loup en Iran. Les chiroptères hématophages ou chauves-souris vampires en Amérique centrale, frugivores dans les zones tropicales et insectivores dans les zones tropicales et tempérées, sont également des vecteurs de la rage. Les chiroptères sont les seuls vecteurs autochtones retrouvés en Australie, en Espagne et au Royaume-Uni.

La rage en Europe et en France

La rage vulpine est apparue en Europe pendant les années quarante. Elle a progressé en direction du sud-ouest de quarante kilomètres par an. Elle a atteint la France (Moselle) en 1968. Le nombre de cas de rage animale diagnostiqués au laboratoire en 1989 était de plus de 4 000 en France, dont 75 % étaient des renards. La vaccination orale de la faune sauvage a débuté en Europe (Suisse) en 1978. Les campagnes menées de façon concertée ont montré une efficacité spectaculaire. La France est indemne de rage des animaux terrestres non volants depuis 1998 (arrêté du 30 avril 2001 : aucun département français n'est déclaré infecté, cependant des mesures de vaccination des animaux domestiques demeurent en vigueur en Moselle, du fait de la proximité de foyers en Allemagne). Depuis 1998, les seuls animaux diagnostiqués positifs en France ont été des chauves-souris (4 en 2000, 3 en 2001, 2 en 2002, 2 en 2003, 4 en 2004) et des animaux importés (1 chauve-souris en 1999, 1 chien en 2001, 3 chiens, dont l'affaire « Tikki », en 2004).

Le virus

Le virus de la rage appartient au genre *Lyssavirus*, et à la famille des *Rhabdoviridae*. Actuellement, on distingue sept génotypes différents à l'intérieur du genre *Lyssavirus* (un huitième est en cours d'identification). Tous, sauf le génotype 2 (Lagos Bat), sont pathogènes et ont été isolés chez l'homme. Le virus de la rage des carnivores terrestres et des chiroptères du Nouveau Monde est le génotype 1. Les virus des chauves-souris européennes (European Bat *Lyssavirus* 1 et 2 : EBL1 et 2) constituent les génotypes 5 et 6, et le virus des chauves-souris australiennes (Australian Bat *Lyssavirus* : ABL) le génotype 7. Les vaccins fabriqués à partir de virus de génotype 1 ne protègent qu'imparfaitement contre EBL1. Les virus de génotypes 2, 3 et 4 infectent principalement des rongeurs et des chiroptères africains. Les vaccins disponibles ne sont pas efficaces contre ces trois génotypes.

Mode de transmission

Le virus est transmis à l'homme par un animal en phase d'excrétion salivaire du virus. La contamination se fait le plus souvent au moyen de la salive, par morsure, griffure, léchage sur peau excoriée ou sur muqueuse. De rares cas de contamination par aérosol, lors d'accidents de laboratoire ou lors d'explorations de grottes infestées de colonies de chiroptères, ont été décrits. Le tissu nerveux infecté est également infectieux. C'est ainsi qu'ont été rapportés des

cas de contamination interhumaine lors de greffes de cornée (8 cas à ce jour : 1 aux États-Unis, 1 en France, 2 en Thaïlande, 2 en Inde, 2 en Iran) ou de greffes tissulaires (4 cas de contamination par greffe d'organes à partir du même donneur aux États-Unis en juillet 2004 et une série de 3 cas en Allemagne en 2004). Le virus étant retrouvé dans la salive et de nombreux liquides biologiques et tissus en fin de maladie, la contamination des proches et du personnel soignant est possible en cas de survie prolongée en réanimation.

Données cliniques

L'incubation de la rage est généralement de un à trois mois, mais peut durer jusqu'à six ans dans certains cas. Rarement, elle peut n'être que de dix jours (plaies profondes du visage en général). La phase d'incubation est totalement silencieuse et correspond à la migration du virus dans le système nerveux périphérique. Elle est suivie d'une courte phase prodromique, dont les seuls symptômes évocateurs sont l'apparition de paresthésies ou de prurit au niveau de la région mordue, généralement cicatrisée. Puis apparaissent des signes d'encéphalomyélite, qui peut être de deux types :

- *la rage furieuse* ou spastique avec agitation, hydrophobie et/ou aérophobie pathognomoniques, qui évolue rapidement vers le coma et la mort ;
- *la rage paralytique ou muette*, qui est une paralysie ascendante et évolue plus lentement vers la mort, dans un tableau qui peut être confondu avec un syndrome de Guillain-Barré.

Ces deux formes cliniques se retrouvent chez l'animal, avec une prédominance, dans les deux tiers des cas, de la forme furieuse. La forme paralytique serait plus souvent associée aux chiroptères. Il faut cependant noter que deux personnes mordues par le même animal peuvent présenter des formes cliniques différentes de la maladie. Il est admis que la symptomatologie est en rapport avec la réaction immunitaire du patient.

Diagnostic

La rage est une maladie à déclaration obligatoire.

Chez l'animal, le diagnostic est porté par la mise en évidence des antigènes viraux dans l'encéphale, après le décès. Les antigènes viraux sont recherchés au niveau des cornes d'Ammon, du bulbe et du cortex par immunofluorescence directe, inoculation sur cellules (neuroblastomes) et méthode immunoenzymatique. La recherche des corps de Negri après coloration de Sellers n'est plus guère pratiquée. L'inoculation aux souriceaux est encore utilisée, mais l'obtention des résultats est plus longue que par l'inoculation sur culture cellulaire.

Chez l'homme, le diagnostic *intra vitam* est possible par la mise en évidence des antigènes viraux par RT-PCR dans la salive, le liquide céphalorachidien, sur des biopsies cutanées (pratiquées au niveau des follicules pileux de la nuque) et sur des empreintes de cornée. Les prélèvements doivent être répétés, le virus étant présent de façon transitoire et inconstante. Seule, la biologie permet un diagnostic certain de la rage. En revanche, il est possible d'éliminer

le risque de contamination rabique par la mise en observation vétérinaire du chien ou du chat mordeur pendant les deux semaines qui suivent l'exposition ou par l'examen biologique des cerveaux des animaux après leur décès. La constatation de la bonne santé de l'animal témoigne qu'il n'excrétait pas de virus au moment de la morsure. La mise en observation vétérinaire n'est fiable que pour les chiens et les chats, dont la durée d'excrétion salivaire maximale du virus est connue. Chez le renard, expérimentalement, la durée d'excrétion est de 28 jours. Par extrapolation, la durée légale d'observation pour tous les animaux autres que les chiens et les chats est de 28 jours. Cette mise en observation, trop longue, n'est d'aucune utilité pour l'indication de traitement antirabique chez les sujets exposés à ces animaux.

Centre de référence

Centre national de référence de la rage : Institut Pasteur, Laboratoire de la rage, 28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins disponibles sont fabriqués soit sur cellules de lignée continue Vero, soit sur cellules d'embryon de poulet. Tous sont inactivés.

■ *Le vaccin inactivé produit sur culture cellulaire de lignée continue Vero* utilisant la souche Wistar Pitman Moore 1503 3M est le Vaccin rabique Pasteur® (Sanofi Pasteur MSD SNC). L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose humaine. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en seringue préremplie (0,5 ml).

■ *Le vaccin inactivé produit sur cellules d'embryon de poulet* utilisant la souche Flury LEP est le vaccin Rabipur® (Chiron Behring). L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose humaine. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en ampoule avec ou sans seringue jetable (1 ml).

Mode d'administration, conservation

La vaccination contre la rage est pratiquée par voie intramusculaire, dans le deltoïde chez l'enfant et l'adulte ou dans la face antérolatérale de la cuisse chez le bébé.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Effets indésirables

Les réactions le plus fréquemment observées sont bénignes : réactions au site d'injection telles que rougeur, induration ou douleur (30 à 74 % des cas) et céphalée, nausée, douleur abdominale, arthralgie, vertiges (5 à 40 % des cas).

D'autres effets d'intensité modérée tels que frissons, douleurs aux articulations et épisode fébrile peuvent également survenir après l'injection du rappel (environ 6 % des cas).

Enfin, des cas de syndrome de Guillain-Barré d'évolution favorable sans aucune séquelle ont été très rarement rapportés.

Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination rabique après exposition.

En vaccination préexposition, les vaccins sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des constituants du vaccin ou aux substances présentes à l'état de traces, tels certains antibiotiques.

Sérothérapie

Sont disponibles actuellement des fragments F (ab')₂ d'immunoglobulines d'origine équine (Sérum antirabique Pasteur®, Favirab®) et des immunoglobulines humaines (Imogam Rage®).

Effets indésirables, précautions d'emploi

La fréquence et la gravité des accidents allergiques dus aux immunoglobulines équines ont été réduites grâce à l'utilisation actuelle de produits purifiés en fractions spécifiques. En revanche, les immunoglobulines humaines sont bien tolérées.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

PROTOCOLES DE TRAITEMENT ANTIRABIQUE

Traitement après exposition

Le traitement antirabique après exposition comprend une série d'injections de vaccin associée dans certains cas à une sérothérapie.

Les indications du traitement antirabique après exposition ont été définies lors du 8^e rapport du Comité OMS d'experts de la rage [tableau 1]¹. L'exposition aux virus des chauves-souris européennes justifie la prescription d'immunoglobulines antirabiques, quelle que soit la catégorie de l'exposition. En effet, les vaccins actuellement disponibles sont préparés à partir d'une souche de virus dont EBL1 et 2 diffèrent; par conséquent, leur efficacité vis-à-vis de ces virus est moindre.

Deux protocoles de traitement après exposition par voie intramusculaire sont actuellement validés par les comités d'experts de l'OMS. Les protocoles utilisant la voie intradermique ne sont pas utilisés en Europe.

1. Nouveau rapport OMS sur le site <http://www.who.int/rabies>

TABLEAU I

Conduite à tenir pour le traitement après exposition

Catégorie	Nature du contact avec un animal sauvage ^a ou domestique présumé enragé, ou dont la rage a été confirmée, ou encore qui ne peut pas être placé en observation	Traitement recommandé
I	<ul style="list-style-type: none"> - Contact ou alimentation de l'animal - Léchage sur peau intacte 	<ul style="list-style-type: none"> - Aucun, si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	<ul style="list-style-type: none"> - Peau découverte mordillée - Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement - Léchage sur peau érodée 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrer le vaccin immédiatement^b - Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation^c ou si, après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative
III	<ul style="list-style-type: none"> - Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau - Contamination des muqueuses par la salive (léchage) 	<ul style="list-style-type: none"> - Administrer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin rabique^b - Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 10 jours d'observation^c ou si, après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative

a. Un contact avec des rongeurs, des lapins ou des lièvres n'exige pour ainsi dire jamais de traitement antirabique spécifique.

b. S'il s'agit d'un chat ou d'un chien apparemment en bonne santé résidant dans un secteur à faible risque ou en provenant, et qu'il est placé en observation, on pourra retarder la mise en route du traitement.

c. Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. À l'exception des espèces en voie de disparition ou menacées, les animaux domestiques et les animaux sauvages présumés enragés seront euthanasiés et leurs tissus examinés par les techniques de laboratoire appropriées.

Source : Comité OMS d'experts de la rage, OMS, Série de rapports techniques, 824, p. 61, Genève, 1992.

■ *Le protocole dit de « Essen »* comprend cinq injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 (le jour 0 étant le premier jour du traitement, qui doit commencer le plus tôt possible après l'exposition, de façon optimale le jour même).

■ *Le protocole « 2-1-1 ou de Zagreb »* est largement utilisé en France et en Europe. Il comprend deux injections de vaccin au jour 0, une dans chaque deltoïde, puis une injection aux jours 7 et 21.

Lorsqu'elles sont indiquées, les immunoglobulines antirabiques doivent être administrées au mieux en même temps que la première injection de vaccin. Les immunoglobulines ne doivent pas être injectées après le septième jour du traitement vaccinal. Si possible, toute la dose doit être infiltrée au niveau des morsures, même si les plaies sont cicatrisées. Si cela n'est pas possible, le reste de la dose doit être injecté par voie intramusculaire dans un point éloigné du lieu d'injection du vaccin. La posologie est de 40 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine équine, et de 20 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine humaine. Lors de l'utilisation des immunoglobulines antirabiques d'origine équine, des précautions doivent être prises (test cutané), surtout chez les sujets allergiques. Dans tous les cas, adrénal-

line et corticoïdes doivent être disponibles pour le traitement d'une réaction anaphylactique éventuelle.

Vaccination avant exposition

La vaccination rabique avant exposition comprend trois injections de vaccin aux jours 0, 7 et 21 ou 28. Elle est indiquée chez les sujets dont le risque d'exposition au virus de la rage et/ou au virus des chauves-souris européennes est élevé :

- les personnels de laboratoire travaillant sur les Lyssavirus et/ou les animaux susceptibles de les transmettre ;
- les chiroptérologues amateurs pratiquant des captures de chauves-souris ou les manipulant ;
- les sujets en contact fréquent avec les animaux : vétérinaires, gardes forestiers, garde-chasse, personnel des municipalités (pompiers, policiers...), animaliers, taxidermistes, spéléologues, personnel des Sociétés protectrices des animaux (SPA), des abattoirs, des équarrissages... ;
- les personnes résidant ou voyageant en zone d'enzootie pour des périodes de longue durée ou répétées, surtout si elles risquent de se trouver éloignées d'un centre médical bien équipé. Une attention particulière doit être portée aux jeunes enfants, dès l'âge de la marche, qui sont les victimes les plus fréquentes en zone d'enzootie rabique.

En cas de grossesse, il est préférable, par principe, de différer la vaccination avant exposition. Cependant, si le risque d'exposition est important, on peut la pratiquer.

Vaccination après exposition d'un sujet préalablement vacciné contre la rage

Chez un sujet vacciné contre la rage, préventivement ou dans le cadre d'un traitement antérieur, seuls deux rappels de vaccin effectués à trois jours d'intervalle sont nécessaires lors d'une exposition ultérieure. Les immunoglobulines ne sont pas indiquées. Cette conduite à tenir est importante à connaître, car il est difficile, voire impossible, de se procurer ces produits dans de nombreuses régions du monde, du fait de leur rareté et de leur coût. La vaccination avant exposition permet donc de simplifier le traitement en cas de contamination (deux rappels au lieu de cinq injections de vaccin, sans injection d'immunoglobulines). De plus, la stimulation immunitaire étant de type anamnastique, un taux d'anticorps élevé est rapidement atteint, ce qui est capital dans les cas de contamination sévère avec incubation courte.

Surveillance sérologique

La surveillance sérologique est pratiquée sur sérum après prélèvement du sang complet sur tube sec. La méthode de référence est une méthode de

séroneutralisation (réduction de foyers fluorescents RFFIT) pratiquée dans les laboratoires de référence. La technique utilisée en routine est une technique immunoenzymatique. Le taux de séroconversion avec la méthode de référence (RFFIT) est de 0,5 UI/ml. Il ne s'agit pas d'un taux protecteur, qui reste inconnu dans l'espèce humaine. On considère habituellement, avec la méthode immunoenzymatique utilisée en routine, qu'un taux au-dessus de 1 à 2 UI/ml est suffisant. Dans tous les cas, le taux d'anticorps est à apprécier en fonction des vaccinations antérieures, notamment de la date du dernier rappel.

La surveillance sérologique de la vaccination rabique **après exposition** est indiquée dans les cas suivants :

- chez les sujets immunodéprimés (sujets porteurs du virus de l'immunodéficience humaine, traités par corticothérapie, immunosuppresseurs, chimiothérapie anticancéreuse, ou atteints d'affections immunodéprimantes autres telles qu'insuffisance hépatique, rénale...);
- chez les sujets qui reçoivent une chimioprophylaxie antipaludique, notamment par chloroquine, dont il a été montré qu'elle pouvait diminuer la réponse en anticorps antirabiques ;
- chez les sujets âgés et les femmes enceintes.

Un titrage d'anticorps antirabiques sera prescrit en fin de traitement. Selon les résultats, si le titre en anticorps est insuffisant, une ou plusieurs injections de vaccin supplémentaires peuvent être pratiquées.

La surveillance sérologique de la vaccination rabique **avant exposition** est indiquée dans les cas suivants :

- chez les personnels de laboratoire qui travaillent sur les Lyssavirus et/ou les animaux susceptibles de les transmettre. La surveillance sérologique doit être pratiquée tous les six mois et une dose de rappel injectée si le taux d'anticorps est insuffisant ;
- chez les sujets en contact fréquent avec les animaux : vétérinaires, gardes forestiers, garde-chasse, personnel des municipalités (pompiers, policiers...), animaliers, taxidermistes, spéléologues, personnel des SPA, des abattoirs, des équarrissages... La surveillance sérologique et les rappels seront prescrits en fonction du risque réel apprécié selon l'épidémiologie de la rage et l'activité du sujet ;
- chez les chiroptérologues amateurs, une surveillance sérologique annuelle est recommandée avant la saison des captures. Elle déterminera, en fonction du taux d'anticorps antirabiques, la fréquence des rappels vaccinaux, voire la recommandation de cesser toute activité exposant aux Lyssavirus des chiroptères, si ce taux reste inférieur à 1 UI/ml.

Conduite à tenir en présence d'une blessure par un animal

Traitement de première intention

- Nettoyage soigneux de la plaie à l'eau et au savon de Marseille, virucide.
- Rinçage abondant et application d'un antiseptique.


- Vérification de l'immunité antitétanique.
- Une antibiothérapie est recommandée de façon quasi systématique après morsure, pour prévenir notamment une pasteurellose. On utilise classiquement :
 - la doxycycline ou les fluoroquinolones chez l'adulte en l'absence de contre-indications
 - ou une ampicilline associée ou non avec l'acide clavulanique, voire un macrolide chez l'enfant.
 La durée du traitement varie de cinq à dix jours, parfois plus.

Recherche de l'animal

- Si l'animal est identifié (chien ou chat), il doit être mis en observation vétérinaire.
- Si l'animal est mort ou s'il est euthanasié, le cadavre est adressé à la Direction des services vétérinaires qui décide, s'il y a lieu, de l'envoyer pour diagnostic de la rage à un laboratoire agréé pour le diagnostic.
- Si l'animal est inconnu, ou si on suspecte la rage, ou *a fortiori* si le diagnostic biologique de rage est positif, la personne mordue doit être adressée à un Centre de vaccination antirabique (dont la liste figure en Annexe 9), qui décidera de l'indication d'un traitement après exposition, en fonction des circonstances de l'exposition, des lésions et de l'épidémiologie de la rage. Le **tableau I** (p. 237) résume la conduite à tenir.

Bibliographie

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition, au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 1512.
- **Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandations relatives à la vaccination anti-rabique préventive, au traitement post-exposition, au virus et au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine. Présenté et adopté lors de la séance du 14 janvier 2005.**
<http://www.sante.gouv.fr>
- **Vaccinations et milieu du travail.**
Paris : Docis, 1998.
- **WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct techniques of intradermal immunization against rabies.**
Geneva, 1996 (unpublished document WHO/EMC/Z00.96.6).
- Aubry P, Rotivel Y.
Rage.
In : *Encyclopédie médico-chirurgicale*, 2001, 8-065-C10 : 16.
- Bourhy H, Rotivel Y.
Récents développements diagnostiques et épidémiologiques concernant la rage.
Le point vétérinaire 1995 ; 27 (167) : 23-34.
- Bourhy H, Sureau P.
Méthodes de laboratoire pour le diagnostic de la rage.
Paris : Institut Pasteur, 1991 : 117 p.
- Centers for Disease Control and Prevention.
Human rabies prevention, United States 1999. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
Morb Mort Wkly Rep 1999 ; 48 : n° RR-1.

- Crépin P, Audry L, Rotivel Y, Gacoin A, Caroff C, Bourhy H.
Intra-vitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebro-spinal fluid.
J Clin Microbiol 1998 ; 36 (4) : 1117-21.
 - Fritzell C, Collin PE, Tour M, Sureau P, Teulières L.
Safety and immunogenicity of combined rabies and typhoid fever immunization.
Vaccine 1992 ; 10 : 299-300.
 - Hellenbrand W, Meyer C, Rasch G, Steffens I, Ammon A.
Cases of rabies in Germany following organ transplantation.
Eurosurveillance 2005 ; 10 : 1.
 - Kuwert E, Merieux C, Koprowski H, Bogel K.
Rabies in the tropics.
Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo : Springer-Verlag, 1985 ; 786.
 - OMS.
Comité OMS d'experts de la rage : huitième rapport.
Ser Rapp Techn, 1992 ; 824.
 - Phanuphak P, Khaoplod P, Sriwanthana B, Phanpanich T, Wongurai S, Roumiantzeff M.
Immunoenhancement with combined rabies and aluminium adjuvated tetanic vaccines.
Vaccine 1989 ; 7 : 249-52.
- 

La vaccination contre la rougeole

La rougeole demeure l'un des grands fléaux infectieux mondiaux encore responsable chaque année, d'après les estimations de l'OMS, d'environ un demi-million de décès d'enfants.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La rougeole est à l'origine de complications graves et fréquentes dans les pays en voie de développement, où la létalité de la maladie se situe le plus souvent entre 5 et 15 %. Dans les pays industrialisés, les principales complications de la rougeole sont les otites (7 à 9 %) et les pneumonies (1 à 6 %). Les complications neurologiques – encéphalites, dont la fréquence est estimée entre 0,5 à 1 pour 1000 cas de rougeole, et la redoutable panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), qui survient en moyenne huit ans après l'épisode aigu, avec une fréquence d'environ 1/100 000 cas de rougeole – justifient à elles seules la vaccination antirougeoleuse dans ces pays.

La vaccination contre la rougeole est mise en œuvre dans l'ensemble des pays du monde et l'on estime qu'en 2000, environ 80 % de tous les nourrissons étaient vaccinés. L'expérience des pays ayant atteint des taux élevés de couverture confirme l'impact de la vaccination sur le nombre de cas de rougeole, d'encéphalite, de PESS et de décès.

Le seul réservoir de virus morbilleux est humain et l'on peut espérer éliminer la rougeole d'un pays grâce à une vaccination généralisée, voire, à terme, éradiquer la maladie à l'échelle mondiale. Un groupe d'experts internationaux, réuni en juillet 1996, a conclu que l'éradication de la rougeole était techniquement possible à l'aide des vaccins actuels. Les pays de la Région européenne de l'OMS, dont la France, se sont fixé un objectif d'élimination de la rougeole en 2010.

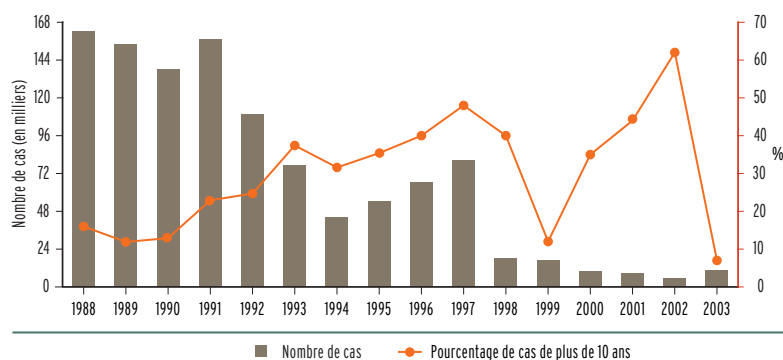
Rappel épidémiologique

La rougeole est l'une des maladies infectieuses les plus contagieuses. La transmission se fait par l'intermédiaire de gouttelettes salivaires ou respiratoires, par contact direct ou par voie aérienne. En France, avant la mise en œuvre d'une vaccination de routine des nourrissons contre la rougeole, plus de 500 000 cas survenaient en moyenne chaque année. Au début des années quatre-vingt, entre 10 et 30 encéphalites aiguës et un nombre similaire de PESS étaient recensés chaque année par le réseau Renaroug, créé au sein du Laboratoire national de la santé, qui incluait environ 80 % des laboratoires hospitaliers de virologie.

À la suite de la mise en œuvre des campagnes de promotion de la vaccination depuis 1983, la couverture vaccinale à l'âge de 2 ans a progressé régulièrement, mais stagne depuis le début des années quatre-vingt-dix aux alentours de 85 %, avec d'importantes disparités régionales. Les données fournies par la Drees font état, pour l'année 2003, d'une couverture de 86,4 % pour la France métropolitaine, avec des écarts entre départements allant de 66 % à 97 %. Le rattrapage après l'âge de 2 ans est incomplet, puisque la couverture mesurée à l'âge de 6 ans par l'enquête menée en milieu scolaire en 1999 était de 94,3 %

FIGURE 1

Estimation de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus



Source : réseau Sentinelles - Inserm U707, 1988-2003.

et celle mesurée auprès des élèves de CM2 en 2001-2002 était de 95 % pour la première dose et de 51 % pour la deuxième dose.

La rougeole est surveillée par le réseau de médecins généralistes Sentinelles (Unité Inserm 707) depuis 1986. La courbe épidémiologique objective la nette diminution d'incidence de la maladie depuis la fin des années quatre-vingt, reflet de l'élévation de la couverture vaccinale **[figure 1]**. Pour l'année 2004, l'extrapolation au niveau national faite à partir des huit cas vus par les médecins du réseau conduit à estimer à 4 448 le nombre de cas de rougeole clinique survenus en France. Cependant, une proportion importante des cas signalés par les médecins Sentinelles ne sont probablement pas d'authentiques cas de rougeole. En effet, plus une maladie devient rare, dans un contexte où existent d'autres pathologies présentant des tableaux cliniques proches, plus la probabilité de se tromper en posant un diagnostic sur une base purement clinique augmente.

La même figure montre l'élévation de l'âge moyen de la maladie : la proportion des cas de rougeole survenant chez des personnes de 10 ans et plus, inférieure à 10 % en 1986, se situait autour de 60 % en 2002. Or, la fréquence des complications et la létalité augmentent avec l'âge de survenue de la maladie. Ce déplacement de l'âge de la maladie est dû aux niveaux insuffisants de couverture vaccinale obtenus au cours des dix dernières années, qui ont permis la constitution d'un groupe très important d'enfants ayant échappé à la protection vaccinale. Beaucoup d'entre eux ont également échappé à la maladie dans la petite enfance, le niveau de couverture atteint ayant induit une réduction de la circulation du virus et, donc, une diminution du risque de contracter la maladie chez les enfants sans protection vaccinale.

Le réseau Renaroug, actif jusqu'en 1996, a montré la diminution importante de l'incidence des complications neurologiques, mais aussi leur persistance ; tous les laboratoires de virologie hospitaliers ne participant pas à ce réseau, l'incidence réelle de ces pathologies ne peut être que sous-estimée **[figure 2]**.

La situation épidémiologique actuelle de la rougeole en France peut donc être qualifiée de non satisfaisante, de par la persistance d'une faible circulation virale induisant la survenue de cas dont une proportion croissante survient à un âge où la maladie est plus sévère.

Diagnostic biologique

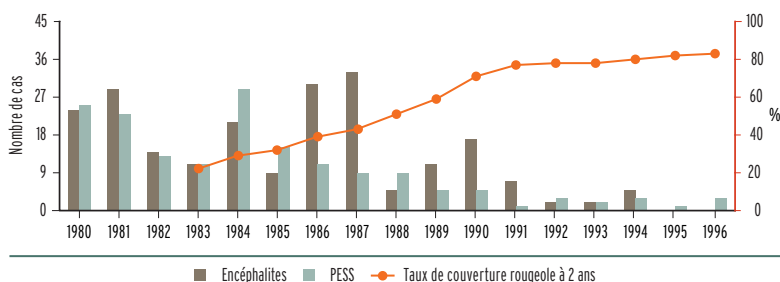
Compte tenu de la raréfaction de la maladie, le diagnostic de la rougeole doit être confirmé biologiquement. Le diagnostic biologique repose notamment sur la mise en évidence d'IgM spécifiques sur un premier prélèvement ou sur l'élévation de quatre fois au moins du titre des IgG sur deux prélèvements espacés de dix à vingt jours, en s'assurant toutefois qu'il n'y a pas eu de vaccination dans les deux mois précédant le prélèvement.

Sérologie sur prélèvement de sang

C'est la technique de référence pour le diagnostic de la rougeole. Les anticorps IgM spécifiques apparaissent à peu près au moment de l'éruption et peuvent

FIGURE 2

Encéphalites aiguës rougeoleuses, panencéphalites sclérosantes subaiguës et couverture vaccinale rougeoleuse à 24 mois, France, 1980-1996



Source : RNSP

être détectés jusqu'à 60 jours plus tard. Un seul prélèvement sanguin pour la détection d'IgM est généralement suffisant pour poser le diagnostic, car il est le plus souvent positif s'il est réalisé entre 3 et 28 jours après le début de l'éruption. En revanche, un prélèvement négatif réalisé au cours des trois premiers jours de l'éruption ne permet pas d'éliminer le diagnostic et doit être suivi d'un second prélèvement. Les IgG spécifiques apparaissant à peu près en même temps que les IgM, le diagnostic de la rougeole repose aussi sur la séroconversion ou l'élévation de quatre fois au moins du titre des IgG entre la phase aiguë (dans les jours qui suivent le début de l'éruption) et la phase de convalescence (10 à 20 jours après le premier prélèvement).

Détection d'IgM salivaires

Le diagnostic de rougeole sur salive, tout comme la sérologie, doit se faire en l'absence de vaccination contre la rougeole dans les deux mois précédant le prélèvement. Les IgM sont présentes dans la salive à peu près en même temps que dans le sang. Le diagnostic immunologique repose sur une technique immuno-enzymatique de capture des IgM par Elisa ; il s'agit d'un test réalisé à partir d'un échantillon de salive prélevé à l'aide d'un écouvillon en mousse que l'on passe le long de la gencive.

Culture

L'isolement du virus de la rougeole en culture n'est pas pratiqué en diagnostic de routine. Le virus est présent au niveau du rhinopharynx, de l'urine et des lymphocytes du sang périphérique au cours des phases d'invasion et éruptive. Un isolat permet une analyse génomique pour la comparaison avec d'autres souches et l'identification de l'origine géographique de la souche.

RT-PCR (Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction)

Des techniques de détection du virus par RT-PCR sont actuellement standardisées et permettent de poser un diagnostic à partir d'échantillons de sang, de

salive, rhinopharyngé ou d'urine. Il a été montré que l'ARN viral pouvait être détecté dans la salive, sur frottis de gorge et dans les urines, de 5 jours avant le début de l'éruption jusqu'à 12 jours après. L'analyse génomique peut également être réalisée à partir des échantillons positifs en RT-PCR.

Critères de déclaration des cas

Depuis le 4 juillet 2005, la rougeole est redevenue une maladie à déclaration obligatoire sur les critères de notification suivants :

- Cas clinique : fièvre supérieure ou égale à 38,5 °C, associée à une éruption maculo-papuleuse et à au moins un des signes suivants : conjonctivite, coryza, toux, signe de Koplick.
- Cas confirmé :
 - cas confirmé biologiquement (détection d'IgM spécifiques¹ dans la salive ou le sérum et/ou séroconversion ou élévation, de quatre fois au moins, du titre des IgG¹ et/ou PCR positive et/ou culture positive) ;
 - ou cas clinique ayant été en contact dans les 7 à 18 jours avant le début de l'éruption avec un cas confirmé.

Centres de référence

- Centre national de référence du virus de la rougeole : Inserm 404, Cervi, 21 avenue Tony-Garnier, 69365 Lyon cedex 7.
- Centre national de référence du virus de la rougeole, Laboratoire associé : CHU de Caen, Laboratoire de virologie humaine et moléculaire, avenue Georges-Clemenceau, 14033 Caen.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Le virus de la rougeole a été isolé et cultivé en 1954 par Enders et Peeble. À partir d'une souche dénommée Edmonston, de nombreux vaccins ont été élaborés. Tous les vaccins actuels sont des vaccins vivants atténués.

Le vaccin rougeoleux existe sous forme simple Rouvax®, qui contient la souche Schwarz.

Il est associé aux vaccins contre les oreillons et la rubéole sous forme de vaccins trivalents (voir le chapitre consacré à la vaccination triple, p. 260). Deux vaccins trivalents sont actuellement sur le marché en France : le vaccin ROR Vax®, qui contient la souche Edmonston 749 D, et le vaccin Priorix®, qui contient la souche Schwarz.

1. En l'absence de vaccination récente.

Mode d'administration, conservation

Le vaccin se présente sous forme de poudre. La suspension vaccinale est reconstituée en injectant le solvant dans le flacon de poudre. L'injection se fait par voie sous-cutanée.

Il doit être conservé à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

La vaccination contre la rougeole, associée aux vaccinations contre la rubéole et les oreillons, est recommandée **chez tous les nourrissons à l'âge de 12 mois**. Une seconde dose de vaccin triple associant rougeole, rubéole et oreillons, a été introduite dans le calendrier vaccinal en 1996 et recommandée entre 11 et 13 ans, puis entre 3 et 6 ans en 1997. **Depuis 2005, cette seconde dose est recommandée** au cours de la deuxième année, c'est-à-dire **entre 13 et 24 mois**. Deux doses de vaccin trivalent sont également recommandées en rattrapage pour les enfants âgés de plus de 24 mois, nés en 1992 et après (âgés de 2 à 13 ans en 2005) ; les personnes nées entre 1980 et 1991 (âgées de 14 à 25 ans en 2005) doivent avoir reçu au moins une dose du vaccin triple si elles n'ont pas été déjà vaccinées contre la rougeole. Le détail et la justification de ces modifications sont donnés au chapitre « La vaccination triple rougeole-oreillons-rubéole », p. 260.

La vaccination rougeole-oreillons-rubéole est aussi recommandée auprès de certains groupes à risque :

- **Les nourrissons gardés en collectivité** doivent être vaccinés dès l'âge de 9 mois avec un vaccin triple, dans le but d'éviter les rougeoles qui peuvent être graves à cet âge et les épidémies dans ces collectivités. Quand la vaccination est effectuée entre 9 et 11 mois, il est recommandé d'administrer la seconde dose entre 12 et 15 mois, car 10 à 30 % des nourrissons ont encore des anticorps maternels antirougeoleux présents à l'âge de 9 mois et la vaccination est, dans ce cas, inefficace. Si le vaccin monovalent a été utilisé, l'enfant devra alors recevoir les deux injections de vaccin triple nécessaires pour une immunité efficace contre les oreillons.
- **Les personnes de plus de 25 ans non vaccinées et sans antécédents de rougeole** (ou dont l'histoire est douteuse), dont la sérologie est négative et qui exercent des professions de santé, en formation, à l'embauche ou en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave, doivent recevoir une dose de vaccin triple.
- **Les voyageurs nés avant 1980 non vaccinés et sans antécédents de rougeole** doivent recevoir une dose de vaccin triple (le risque devant être évalué par le médecin vaccinateur en fonction de la durée, des conditions de voyage et du niveau d'endémicité de la rougeole dans le pays de destination).

Le vaccin rougeoleux peut être utile pour protéger un sujet non immun après un contage de rougeole, mais seulement dans les 72 heures qui suivent ce contage. La vaccination peut être envisagée à l'occasion d'une épidémie, si

l'intervention est menée précocement et si ses limites (efficacité si la contamination date de moins de trois jours) sont expliquées et acceptées.

Des mesures spécifiques pour la vaccination « postexposition » autour d'un cas ont été recommandées en 2005. En plus de la mise à jour des vaccinations selon le calendrier vaccinal, une vaccination postexposition peut être réalisée auprès de nourrissons âgés de 6 à 8 mois avec un vaccin monovalent (l'enfant devra alors recevoir par la suite les deux doses de vaccin trivalent conformes aux recommandations du calendrier). Ces mesures concernent les contacts proches, notamment l'entourage familial, les personnes exposées au domicile de garde d'une assistante maternelle et certaines collectivités accueillant de très jeunes enfants (sujets de la même section en crèche ou en halte-garderie). Si le diagnostic de rougeole a été biologiquement confirmé, ces mesures s'étendent aux contacts en école primaire, collège, lycée, internat, lieu de travail...

En situation de cas groupés ou d'épidémies, les mesures préventives décrites précédemment seront mises en place dans l'entourage familial et dans les collectivités. Elles seront complétées par la vaccination des adultes nés entre 1965 et 1979 (âgés de 26 à 40 ans en 2005), non vaccinés et sans antécédents de rougeole, avec une dose de vaccin triple. L'intérêt d'une deuxième injection chez les sujets nés entre 1980 et 1991 (âgés de 14 à 25 ans en 2005) devra être évalué en fonction du stade et de la prolongation de l'épidémie.

Les immunoglobulines polyvalentes peuvent être efficaces en postexposition au cours des six jours qui suivent le contagement. Leur administration se fait par voie intraveineuse et nécessite une courte hospitalisation. Les indications recommandées par le Conseil supérieur de l'hygiène publique sont la femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, le sujet immunodéprimé, les enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, les enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés en postexposition.

Associations vaccinales

Si un test tuberculinique doit être fait, il est préférable de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination (simple ou combinée), car le vaccin vivant contre la rougeole pourrait entraîner une dépression temporaire de la sensibilité tuberculinique de la peau. Cette dépression de la sensibilité cutanée peut durer quatre à six semaines et le test à la tuberculine ne devra pas être fait pendant cette période postvaccinale, afin d'éviter des résultats faussement négatifs.

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination (simple ou combinée) devra être repoussée de trois mois au moins, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la rougeole acquis de façon passive.

Effets indésirables

La valence rougeoleuse est responsable de fièvre, parfois associée à une éruption cutanée, chez environ 5 à 10 % des sujets vaccinés, du cinquième au douzième jour suivant l'injection. Une réaction fébrile supérieure à 39 °C

survient dans 5 % des cas. La fièvre peut, à l'occasion, provoquer des convulsions chez des enfants présentant des antécédents personnels ou familiaux de convulsions. Ce risque de convulsions fébriles, d'évolution toujours favorable, est toutefois peu élevé, avec une incidence de l'ordre de un cas pour 4 millions de doses. Ces effets indésirables sont moins fréquents après la seconde dose du vaccin et ne se produisent, en général, que chez les sujets non protégés par la première dose. Une thrombopénie transitoire survient rarement dans le mois suivant l'immunisation (un cas pour 50 000 à 100 000 doses).

L'incidence du risque d'encéphalites attribuables au vaccin vivant atténué contre la rougeole est de l'ordre de 3,4 pour 10 millions de doses, soit nettement moindre que celle signalée après une infection naturelle (environ un cas pour 1 000), et non différent du risque en population générale.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Ces vaccins ont les contre-indications suivantes, liées à leur caractère vivant et à leur mode de production :

- Allergie connue à la néomycine ou à tout constituant du vaccin.
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire.
- Cas particulier des enfants nés d'une mère infectée par le VIH : le passage obligatoire des anticorps VIH maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 9-10 mois environ (la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à 14 mois).

En France, il est donc nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant déterminée par immunotransfert (Western Blot) avec l'apport éventuel de techniques de détection du génome viral, avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté.

– Si l'enfant n'est pas infecté, le calendrier vaccinal peut être normalement appliqué.

– Si l'enfant est infecté, il est conseillé de prendre l'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée (la vaccination contre la rougeole est recommandée pour les enfants infectés par le VIH à condition que les T4 soient supérieurs à 200).

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Les valences rougeole et oreillons du vaccin étant produites sur culture cellulaire d'embryon de poulet, il convient d'utiliser ce vaccin avec précaution en cas d'antécédents d'allergie aux protéines de l'œuf.

En raison de la persistance possible des anticorps maternels, les enfants de moins de 12 mois peuvent ne pas répondre de façon satisfaisante à la valence rougeole du vaccin. Cela ne doit pas empêcher la vaccination des enfants de moins de 12 mois, car elle peut être recommandée dans certaines situations.

L'utilisation de ce vaccin est déconseillée pendant la grossesse.

Effacité

Le taux de séroconversion immédiate à la suite d'une vaccination contre la rougeole réalisée après l'âge de 12 mois est très élevé ; il varie suivant les études entre 97 % et 100 %. Le pouvoir protecteur réel, tel que les enquêtes épidémiologiques peuvent le mesurer à l'occasion de phénomènes épidémiques, varie entre 90 % et 95 % pour des enfants vaccinés plusieurs années auparavant. Les enquêtes ayant conclu à un pouvoir protecteur voisin de 95 % sont cependant majoritaires.

L'immunité postvaccinale apparaît de très longue durée et persiste, de par la présence d'une mémoire immunologique, même chez les sujets ne présentant plus d'anticorps sériques. Cela est attesté par la réponse anamnétique observée chez ces sujets à l'occasion d'une revaccination. La durée réelle de la protection est difficile à évaluer du fait de l'existence de rappels naturels à l'occasion de contacts des sujets vaccinés avec le virus de la rougeole, mais, à ce jour, les échecs secondaires de la vaccination, correspondant à une disparition de la protection avec le temps, paraissent jouer un rôle marginal dans la transmission du virus.

Bibliographie

- **Circulaire n° DGS/SD5C/2005/303 du 4 juillet 2005 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et la mise en œuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 41-42 : 205-12.
- **Épidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes.**
BEA, décembre 1997.
- **Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.**
Atlanta : CDC The Pink Book, 4th Edition, September 1997.
- **Measles eradication : Recommendations from a meeting cosponsored by the World Health Organization, the Pan American Health Organization, and CDC.**
Morb Mort Wkly Rep 1997 ; 46 (RR11) : 1-20.
- **Measles, mumps, and rubella vaccine- Use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**
Morb Mort Wkly Rep 1998 ; 47 : RR-8.
- **Rougeole : Déclaration obligatoire et nouvelles mesures vaccinales.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 41-42 : 205-12.
- Chauvin P, Valleron AJ.
Dix années de surveillance de la rougeole en France à travers un réseau de médecins sentinelles.
Cahiers Santé 1994 ; 4 : 191-4.
- Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A, *et al.*
Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United-States.
J Infect Dis 2004 ; 190 : 83-90.
- Markowitz LE, Preblud SR, Fine PE, Orenstein WA.
Duration of live measles vaccine induced immunity.
Pediatr Infect Dis J 1990 ; 9 : 101-10.
- Ministère de la santé et des solidarités.
Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010.
<http://www.sante.gouv.fr>
- Nicoara C, Zach K, Trachsel D, Germann D, Matter L.
Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses.
Clin Diagn Lab Immunol 1999 ; 6 (6) : 868-71.
- Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, Colbourne SA, Wollan PC, *et al.*
Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization.
JAMA 1997 ; 277 : 1156-58.

La vaccination contre la rubéole

Toute la gravité de la rubéole tient à la possibilité d'une contamination foetale par le virus chez une femme non immune, infectée durant la grossesse.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La rubéole est une infection virale commune de l'enfance, sans expression clinique dans un cas sur deux et, en règle générale, bénigne. Les complications sont rares (atteinte articulaire, thrombopénie, atteinte neurologique) et la mortalité quasi nulle.

Le passage transplacentaire du virus est responsable de la rubéole congénitale, ensemble malformatif décrit en 1941 par Gregg, puis mieux compris lors de la grande épidémie de 1964 aux États-Unis, qui entraîna 20 000 cas de rubéole congénitale dans ce pays.

En cas de primo-infection rubéoleuse de la mère, le risque de transmission foetale est d'environ 90 % avant onze semaines d'aménorrhée (SA) et décroît pour atteindre 25 % entre la 23^e et la 26^e SA. Le risque de malformations congénitales est très élevé (de 70 à 100 %) avant les onze premières SA et varie, entre la 12^e et la 18^e SA, de 15 à 80 %. Passé ce délai, il est quasi nul.

Le virus de la rubéole atteint de nombreux organes pendant l'embryogénèse, à l'origine de graves malformations isolées ou souvent diversement associées. Les appareils le plus souvent concernés sont le système nerveux

central (microcéphalie, retard mental, lésions cérébrales), l'œil (cataracte, chorioretinite, glaucome), l'oreille (surdité), l'appareil cardiovasculaire (canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, communication intraventriculaire). Un retard de croissance intra-utérin s'observe également, en particulier dans la foetopathie (infection au cours des deuxième ou troisième trimestres) et peut s'accompagner dans ce contexte d'une hépatosplénomégalie, d'un purpura thrombopénique, d'une anémie hémolytique, de bandes claires métaphysaires osseuses et, éventuellement, d'une encéphalite ou d'une pneumonie.

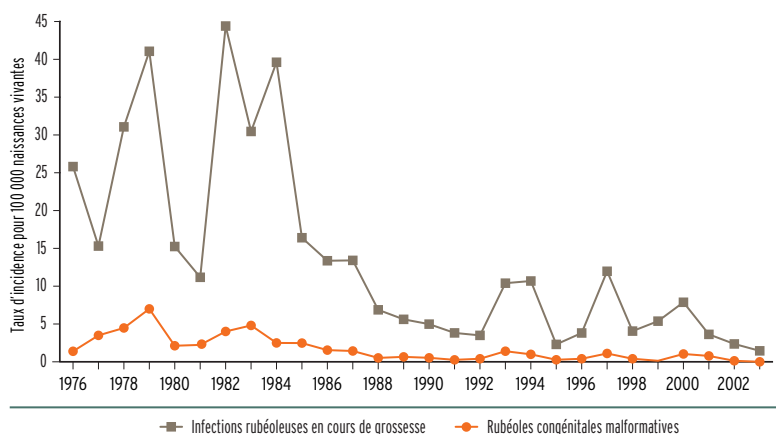
La sévérité de la rubéole congénitale, ainsi que les handicaps qu'elle engendre, justifient la vaccination généralisée contre la rubéole.

Rappel épidémiologique

La rubéole se transmet surtout par voie aérienne respiratoire : la transmission exige un contact répété et/ou prolongé. La contagiosité commence 7 jours avant l'éruption et se prolonge 14 jours après le début de celle-ci. La contagiosité est maximale 5 jours avant et 6 jours après l'éruption. Il est donc très difficile, voire impossible, d'éviter la contamination d'une femme enceinte, même si la maladie d'un sujet contact est diagnostiquée dès le premier jour de l'éruption. Cela justifie la vaccination, pour empêcher la contamination de la femme enceinte, mais également pour éliminer la circulation du virus chez les enfants. En effet, la vaccination contre la rubéole a d'abord été instaurée dans les années soixante-dix dans la plupart des pays industrialisés, de manière sélective chez les filles prépubères, afin de prévenir la survenue des infections chez les femmes enceintes. La surveillance épidémiologique ainsi que les résultats des travaux de modélisation mathématique ont montré l'impossibilité d'éliminer la rubéole congénitale à travers cette seule approche. La persistance d'infections durant la grossesse était due à la persistance de la transmission virale chez les enfants et dans la population masculine, couplée à une proportion résiduelle, même très faible, de femmes enceintes non immunes, de par les échecs vaccinaux et l'impossibilité d'atteindre une couverture de 100 % des jeunes filles. C'est pourquoi tous les pays ayant intégré dans leur calendrier vaccinal la vaccination contre la rubéole ont adopté, à la fin des années quatre-vingt, en plus ou à la place de la stratégie de vaccination sélective des filles, une stratégie de vaccination des nourrissons des deux sexes. Cependant, ces mêmes modèles mathématiques ont montré le danger d'une couverture vaccinale insuffisante chez le nourrisson, qui, en réduisant la circulation virale sans l'interrompre, aurait comme effet d'élever l'âge moyen des cas résiduels et par là même d'augmenter le risque que ces cas surviennent chez des femmes en âge de procréer.

Les infections rubéoleuses contractées en cours de grossesse et les cas de rubéole malformative congénitale sont recensés depuis 1976 en France par le réseau Renarub, géré par le Réseau national de santé publique (devenu l'Institut de veille sanitaire). Les informations proviennent des laboratoires d'analyses de biologie médicale qui effectuent la recherche des IgM spécifiques de la rubéole. Un bilan est publié chaque année depuis 1976 [figure 1].

FIGURE 1

Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives, France métropolitaine, 1978-2002


Source : réseau Renarub.

Entre 1976 et 1984, l'incidence des infections rubéoleuses en cours de grossesse était élevée (moyenne annuelle de 29,5 cas pour 100 000 naissances vivantes). De 1985 à 1992, la promotion de la vaccination des nourrissons a entraîné une importante décroissance de l'incidence de ces infections (moyenne pour la période 1985-1988 : 15,4 cas pour 100 000 naissances vivantes ; pour la période 1989-1992 : 4,6 cas pour 100 000 naissances vivantes).

Pendant, on observe une recrudescence périodique des infections rubéoleuses durant la grossesse et des rubéoles congénitales malformatives (1993-1994, 1997, 2000) concomitante, pour les années 1993-1994 et 1997, d'épidémies identifiées par le système de surveillance des armées françaises. Entre 1998 et 2000, le nombre d'interruptions médicales de grossesse liées à une infection au cours de la grossesse est passé de 4 à 18. Ces recrudescences témoignent de la circulation du virus de la rubéole chez les jeunes adultes, conséquence de l'insuffisance de la couverture vaccinale (84 % à l'âge de 2 ans en 2001 et 90 % à l'âge de 6 ans, données Drees 2003), qui laisse persister une proportion non négligeable de réceptifs à l'origine d'épidémies périodiques. Au cours des trois années 2001, 2002 et 2003, le nombre total d'infections rubéoleuses survenant chez des femmes enceintes de moins de 20 ans a été de 13. Les taux d'infections observés dans cette tranche d'âge ont été respectivement de 50,1 (en 2001), 13,1 (en 2002) et 20,3 (en 2003) pour 100 000 naissances vivantes. Les femmes jeunes, en âge de procréer, font partie des cohortes particulièrement à risque. Elles n'ont pas bénéficié d'une couverture vaccinale élevée dans l'enfance, ont pu échapper au rattrapage à 6 ans ou à l'adolescence et ont grandi dans un environnement où la réduction de l'inci-

dence de la rubéole liée à la vaccination a diminué les occasions de contamination dans l'enfance. Une enquête nationale de séroprévalence menée en 1998 a montré que plus de 10 % des adolescentes âgées de 15 à 19 ans étaient séronégatives vis-à-vis de la rubéole.

Diagnostic biologique

Le virus de la rubéole appartient à la famille des Togavirus et au genre Rubivirus. Le diagnostic clinique ne peut être confirmé que grâce à l'aide du laboratoire.

La recherche du virus de la rubéole n'est réalisée que dans les laboratoires de virologie de haute technologie et limitée au diagnostic anténatal. Elle est effectuée soit par isolement sur cultures cellulaires, soit par des techniques RT-PCR simples ou multiplex.

Le diagnostic sérologique, en présence d'une éruption ou après un contagion, repose soit sur la présence d'IgM antiviral de la rubéole associées ou non à des IgG, soit sur une séroconversion ou une ascension significative du titre des anticorps IgG ou totaux. La recherche des anticorps antiviral de la rubéole fait appel au titrage des anticorps totaux par inhibition de l'hémagglutination, méthode Elisa indirecte ou immunocapture permettant de différencier les anticorps IgG et IgM.

Une détermination de l'avidité des anticorps IgG (un taux inférieur à 50 % est en faveur d'une primo-infection récente, un taux supérieur à 70 % témoigne d'une infection ancienne très probable datant de plus de deux mois) et une recherche d'IgA (si elle est négative, la primo-infection est exclue) peuvent être pratiquées dans les laboratoires spécialisés afin de différencier les primo-infections des réinfections.

Le diagnostic biologique de la rubéole ne pose guère de problèmes sur le plan technique. Néanmoins, des difficultés peuvent survenir dans l'interprétation des résultats (la seule présence d'IgM ne saurait signer une primo-infection). La connaissance des résultats d'examen sérologiques antérieurs aide à l'interprétation et peut permettre d'éviter la pratique d'examen inutiles.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins contre la rubéole sont tous fabriqués à partir de souches de virus rubéoleux vivants atténués. Ils sont apparus sur le marché en 1969. Plusieurs souches existent :

- Souche HPV 77 : utilisée jusqu'en 1979 aux États-Unis.
- Souche Wistar RA 27/3 : mise au point aux États-Unis entre 1965 et 1967, elle est atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines.
- Souche Cendehill : atténuée par passage sur rein de lapin et produite sur ce même support.

En France, seule la souche Wistar RA 27/3 est utilisée depuis 1970. Il existe des présentations du vaccin isolé ou associé : le vaccin rubéole monovalent est commercialisé sous le nom de Rudivax®.

Les vaccins associés contre la rubéole, la rougeole et les oreillons sont ROR Vax® et Priorix®.

Mode d'administration, conservation

Isolé ou associé, le vaccin se présente sous forme d'une poudre. Il est reconstitué avec 0,5 ml d'eau pour préparation injectable et peut être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée.

Le vaccin doit être conservé entre 2 °C et 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, recommandations

Le Comité régional de l'OMS a confirmé en 1998 l'objectif d'élimination de la rubéole congénitale en Europe. L'échéance, initialement fixée en 2000, a été repoussée en 2010. Pour atteindre cet objectif, deux doses de vaccin contre la rubéole sont maintenant recommandées aux enfants des deux sexes, en association avec les vaccins contre la rougeole et contre les oreillons.

Dans le cadre du programme OMS d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale de l'OMS, la France a proposé les mesures suivantes, qui ont été approuvées par le CSHPF du 18 mars 2005.

La première dose de vaccin trivalent est recommandée à 12 mois (et non plus à partir de 12 mois) **et la deuxième dose au cours de la deuxième année**, soit entre 13 et 24 mois (respecter un intervalle d'au moins un mois entre deux injections).

Deux doses de vaccin trivalent sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (de 24 mois à 13 ans en 2005) et n'en ayant pas déjà bénéficié.

Une dose de vaccin trivalent est recommandée pour les personnes nées entre 1980 et 1991 et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole. Il s'agit des personnes âgées de 14 à 25 ans en 2005¹.

Les deux mesures ci-dessus, concernant les sujets âgés de plus de 24 mois et nés après 1979, n'induisent pas d'élargissement des cibles vaccinales. En effet, elles consistent essentiellement, pour les sujets qui n'ont pas respecté dans le passé le calendrier préconisé de vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, en un rattrapage de la ou des doses de vaccin qui n'ont pas été administrées.

Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer à l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit. Si le vaccin monovalent contre la rougeole est utilisé, le sujet devra alors recevoir deux autres injections de vaccin trivalent.

1. Extension d'AMM chez l'adulte obtenue en 2005.

Le calendrier vaccinal français inclut également un **rattrapage pour les jeunes filles et les femmes en âge de procréer**. La vaccination contre la rubéole est recommandée pour les jeunes femmes non vaccinées, sans sérologie préalable, par exemple lors d'une visite de contraception ou prénuptiale. Si la sérologie prénatale de la rubéole est négative ou inconnue, la vaccination doit être administrée immédiatement après l'accouchement (avant la sortie de la maternité). L'absence d'une mise en œuvre satisfaisante de cette mesure est responsable d'une proportion importante des rubéoles congénitales malformatives. Pour les années 1997 et 2000, sur 49 femmes qui avaient eu au moins une grossesse antérieure, 32 avaient de manière certaine des antécédents obstétricaux en France. Elles étaient 27 à n'avoir jamais été vaccinées au préalable et 5 à n'avoir pas de statut vaccinal connu. Si elles avaient été vaccinées lors d'une grossesse antérieure, 5 rubéoles congénitales malformatives et 9 interruptions thérapeutiques de grossesse auraient pu être évitées pour ces deux années.

Rappelons que la vaccination contre la rubéole peut être effectuée par les sages-femmes (arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer, paru au *Journal officiel* n° 78 du 3 avril 2005).

Plus généralement, comme pour la rougeole, le niveau actuel de contrôle de la rubéole n'est pas satisfaisant ; le niveau intermédiaire de couverture vaccinale obtenu a augmenté l'âge moyen de survenue des cas résiduels, ce qui fait courir un risque important, chez les jeunes femmes non immunisées, de contracter l'infection durant la grossesse. Il est urgent d'augmenter la couverture vaccinale des enfants des deux sexes et d'améliorer le rattrapage vaccinal pour les jeunes filles et les femmes en âge de procréer non vaccinées.

Le vaccin contre la rubéole n'est pas transmis du sujet vacciné à un sujet non immun. Il n'y a donc pas de risque de transmission entre un vacciné récent et une femme enceinte.

Associations vaccinales

Si un test tuberculinique doit être fait, il est préférable de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination triple, car le vaccin vivant contre la rougeole (et peut-être le vaccin contre les oreillons) pourrait entraîner une dépression temporaire de la sensibilité tuberculinique de la peau. Cette dépression de la sensibilité cutanée peut durer quatre à six semaines et le test à la tuberculine ne devra pas être fait pendant cette période postvaccinale, afin d'éviter des résultats faussement négatifs.

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination triple devra être repoussée de trois mois au moins, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps acquis de façon passive.

Effets indésirables

La vaccination contre la rubéole est bien tolérée chez l'enfant. Chez l'adulte, on peut observer des réactions mineures telles que fébricule, exanthème ou

adénopathies à partir du cinquième jour suivant l'injection. Dans cette même population, des arthralgies aiguës transitoires (d'environ cinq jours) surviennent entre une et trois semaines après la vaccination (chez environ 20 % des vaccinés). Des cas de purpura thrombopénique ont été signalés lors de la vaccination contenant la valence rougeole ou rubéole.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les vaccins triples et le vaccin monovalent contre la rubéole ont les contre-indications suivantes, liées à leur caractère vivant et à leur mode de production :

- Allergie connue à la néomycine ou à tout constituant du vaccin.
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire.
- Cas particulier des enfants nés d'une mère infectée par le VIH : le passage obligatoire des anticorps VIH maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 9-10 mois environ (la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à 14 mois).

En France, il est donc nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant déterminée par immunotransfert (Western Blot) avec l'apport éventuel de techniques de détection du génome viral, avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté.

– Si l'enfant n'est pas infecté, le calendrier vaccinal peut être normalement appliqué.

– Si l'enfant est infecté, il est conseillé de prendre l'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée (la vaccination contre la rougeole est recommandée pour les enfants infectés par le VIH à condition que les T4 soient supérieurs à 200).

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Vaccin et grossesse

Par mesure de prudence, il est recommandé de s'assurer que la patiente n'est pas enceinte au moment de la vaccination, et de lui conseiller de ne pas commencer une grossesse dans les deux mois qui suivent l'injection.

Cependant, l'utilisation de ce vaccin chez la femme enceinte peut se produire accidentellement et une surveillance a été mise en œuvre aux États-Unis entre 1971 et 1989 pour en évaluer les effets. Les CDC d'Atlanta ont colligé 321 résultats de surveillance de femmes séronégatives vaccinées par le vaccin rubéole trois mois avant et trois mois après la conception, dont 226 femmes vaccinées par le vaccin RA 27/3. Parmi les 324 enfants nés de ces femmes, tous étaient exempts d'infection compatible avec le diagnostic de rubéole congénitale. Cela ne dispense pas des précautions recommandées ci-dessus ; en revanche, en cas de vaccination accidentelle d'une femme enceinte, ou immédiatement avant la grossesse, l'interruption de grossesse n'est pas justifiée.

Effacité

Le taux de séroconversion après vaccination contre la rubéole est proche de 100 %. La séroconversion survient deux à quatre semaines après la vaccination. Le pouvoir protecteur réel pour des sujets vaccinés plusieurs années auparavant est très élevé, généralement estimé autour de 95 %. L'investigation d'une épidémie de rubéole survenue en Ardèche en 1997 a conclu à une efficacité de 95 % chez des enfants ayant été vaccinés jusqu'à dix ans auparavant.

Cette longue durée d'immunité est par ailleurs attestée par les études sérologiques, qui montrent la persistance des anticorps à un taux protecteur pendant au moins dix à vingt ans, en particulier pour la souche RA 27/3. Les réinfections sont cependant possibles chez les sujets vaccinés. Elles sont rares et consistent essentiellement en une réascension du titre des anticorps. Les virémies à l'occasion des réinfections sont tout à fait exceptionnelles. À noter que la réponse immunologique à la vaccination n'est pas assez rapide pour prévenir la maladie après exposition.

Bibliographie

- **Calendrier vaccinal 2005. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section maladies transmissibles) du 27 mai 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005; 29-30 : 142-47.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- **Measles, Mumps, and Rubella- Vaccine Use and Strategies for Elimination of Measles, Rubella, and Congenital Rubella Syndrome and Control of Mumps : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**
Morb Mort Wkly Rep 1998; 47 : RR-8.
- Chantler JK.
Detection of rubella virus infection by polymerase chain reaction.
In : Becker Yad G, eds. *PCR protocols for diagnosis of human and animal virus diseases*.
Berlin : Springer-Verlag, 1997 : 335-46.
- Del Mar Mosquera M, De Ory F, Moreno M, Echevarria JE.
Simultaneous detection of measles virus, rubella virus, and parvovirus B19 by using multiplex PCR.
J Clin Microbiol 2002; 40 : 111-6.
- De Valk HM, Rebière I.
Épidémie de rubéole. Évaluation de l'efficacité vaccinale sur le terrain. Ardèche, janvier-mars 1997. Rapport d'investigation. Réseau national de santé publique.
Saint-Maurice : RNSP ; 26 p. et annexes.
- Grangeot-Keros L.
Virus de la rubéole.
In : Denis F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. Paris : Elsevier, 1999 : 344-64.
- Grangeot-Keros L, Audibert F.
Infections virales et toxoplasmoses materno-fœtales.
Paris : Elsevier, 2001 : 59-71.
- Gutierrez J, Rodriguez J, De Ory F, Piedrola G, Maroto MC.
Reliability of low-avidity IgG and of IgA in the diagnosis of primary infection by rubella virus with adaptation of a commercial test.
J Clin Lab Anal 1999; 13 : 1-4.
- Lévy-Bruhl D.
The risks of a mismanaged immunization program : the example of vaccination against rubella.
Rev Epidemiol Sante Publique 2000; 48 : 309-10.
- Lévy-Bruhl D, Six C, Parent I.
Rubella control in France.
Eurosurveillance 2004; 9 : 13-4.
- Macé M, Cointe D, Six C, Lévy-Bruhl D, Parent du Châtelet I, Ingrand D, Grangeot-Keros L.
Diagnostic value of reverse transcription-PCR of amniotic fluid for prenatal diagnosis of

congenital rubella infection in pregnant women with confirmed primary rubella infection.

J Clin Microbiol 2004; 42 : 4818-20.

- Ministère de la Santé et des Solidarités.
Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010.
http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf
- Parent du Châtelet I, Bouraoui L, Six C, Lévy-Bruhl D.
La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2002 : Les données du réseau Rénarub.
Bull Epidemiol Hebd 2004; 1 : 2-3.
- Rebière I, Fourquet F, Jacob S.
Épidémiologie de la rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né. France 1976-1995.
Saint-Maurice : RNSP, 1998 : 63 p. et annexes.
- Six C, Bouraoui L, Lévy-Bruhl D et les biologistes du réseau Renarub.
Les infections rubéoleuses chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2000. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 103-8.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>



La vaccination triple rougeole-oreillons-rubéole

L'association des vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole sous forme de vaccin combiné permet de simplifier le geste vaccinal et d'étendre la protection conférée. Cela est d'autant plus important que ces trois maladies font l'objet d'objectifs d'élimination au niveau européen.

Caractéristiques des vaccins

Deux vaccins triples sont disponibles :

- Le vaccin ROR Vax®, composé des trois souches suivantes :
 - rougeole : souche Edmonston 749 D ;
 - rubéole : souche Wistar RA 27/3 ;
 - oreillons : souche Jeryl Lynn.
- Le vaccin Priorix®, composé des trois souches suivantes :
 - rougeole : souche Schwarz ;
 - rubéole : souche Wistar RA 27/3 ;
 - oreillons : souche RIT 4385, dérivée de Jeryl Lynn.

Ces vaccins permettent de disposer d'une souche de vaccin contre les oreillons mieux tolérée que la souche Urabe, responsable de réactions méningées.

Mode d'administration, conservation

Ces vaccins se présentent sous forme de poudre. La suspension vaccinale est reconstituée en injectant le solvant dans le flacon de poudre. L'injection se fait par voie sous-cutanée.

Ils doivent être conservés à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Politique vaccinale, recommandations

La primovaccination est recommandée à l'âge de 12 mois chez tous les enfants. Une seconde dose de vaccin triple associant rougeole, oreillons et rubéole est recommandée au cours de la deuxième année, c'est-à-dire entre 13 et 24 mois (en respectant un intervalle d'au moins un mois entre deux injections). Elle peut cependant être rattrapée plus tard.

Il n'y a aucun risque à vacciner un enfant qui aurait eu précédemment une ou deux de ces maladies ou aurait déjà été vacciné ; il sera en outre protégé contre les autres maladies.

La justification de cette seconde dose est liée à la perspective d'élimination de ces maladies, et principalement à l'objectif d'élimination de la rougeole de la Région européenne. En effet, dans le cas de cette maladie, même lorsqu'une couverture vaccinale très élevée, voire proche de 100 %, est atteinte pour la première dose, l'accumulation de sujets réceptifs, liée à la faible proportion de sujets non vaccinés et aux échecs de la vaccination (moins de 10 % des sujets vaccinés), empêche l'élimination de la maladie. La seconde dose permet, en rattrapant ces échecs, de diminuer la proportion de sujets réceptifs dans la population, de telle sorte que cette proportion reste de manière permanente au-dessous d'une valeur seuil, appelée « seuil d'immunité de groupe », correspondant à l'interruption de la transmission virale. Là réside la justification principale de la revaccination, qui ne constitue pas un rappel de l'immunité des sujets déjà vaccinés. En effet, les données actuellement disponibles plaident en faveur d'une durée très longue de l'immunité postvaccinale, lorsqu'il y a eu séroconversion. Il est, de plus, établi que la très grande majorité des sujets n'ayant pas séroconverti après la première dose répondent à une seconde vaccination. La proposition de cette seconde dose constitue également une occasion de vacciner les enfants n'ayant pas reçu la première dose.

En France, cette seconde dose a été instaurée dans un premier temps à 11-13 ans sur une double justification : d'une part, l'existence dans le calendrier vaccinal d'une indication de vaccination contre les oreillons et la rubéole à cet âge ; d'autre part, le souhait de protéger les préadolescents dépourvus d'immunité naturelle ou vaccinale. En 1997, l'âge de la seconde dose a été abaissé entre 3 et 6 sur la base d'un travail de modélisation qui avait montré que ce calendrier ne permettrait pas d'éliminer la rougeole en cas de maintien d'une couverture vaccinale à 2 ans en deçà de 85 %, comme c'était encore le cas en 2000. La modélisation a aussi montré que la tendance au déplacement de la maladie vers des tranches d'âge plus élevées, déjà mise en évidence par le réseau Sentinelles depuis plusieurs années, se poursuivrait. Le modèle a également montré que, pour un même niveau de couverture, l'interruption de la transmission sera d'autant plus facile que la première dose sera administrée plus tôt après la disparition des anticorps maternels transmis et que la seconde dose sera administrée plus tôt après la première dose. Cette dernière

propriété s'explique par le fait que le rattrapage plus précoce des échecs vaccinaux et d'une certaine fraction des sujets n'ayant pas été vaccinés dans la deuxième année de vie permet à la proportion de réceptifs de rester en deçà du seuil d'immunité de groupe.

Dans le cadre du plan national d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale, de nouvelles recommandations sont en place depuis 2005.

L'âge de la première dose a été avancé à 12 mois et l'administration de la deuxième dose est recommandée au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois, permettant ainsi à des enfants qui n'auraient pas répondu à la première dose d'être protégés plus tôt avec la seconde dose. Le suivi systématique des enfants jusqu'à 2 ans facilite la mise à jour du calendrier vaccinal et cette recommandation permet ainsi aux enfants d'être vaccinés avant leur entrée à l'école maternelle.

Deux doses de vaccin triple sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois, nés en 1992 ou après (âgés de 2 à 13 ans en 2005) et n'en ayant pas déjà bénéficié (il s'agit d'un rattrapage auprès d'enfants qui auraient dû recevoir deux doses de vaccin avant 6 ans, conformément à la stratégie vaccinale recommandée jusqu'en 2004).

Une dose de vaccin est également recommandée en rattrapage pour les personnes nées entre 1980 et 1991 (âgées de 14 à 25 ans en 2005) et n'ayant jamais été vaccinées contre la rougeole. Cette recommandation s'est appuyée sur les résultats d'une enquête séro-épidémiologique réalisée en 1998, qui montrait la persistance d'au moins 5 % de sujets non immuns chez les enfants de moins de 13 ans et appartenant donc à la cible vaccinale, mais aussi chez les adolescents âgés de 15-19 ans au moment de l'étude.

On peut ainsi retenir qu'en 2005, les enfants âgés de 1 à 13 ans doivent recevoir deux doses de vaccin triple et ceux âgés de 14 à 25 ans, une dose de vaccin triple.

L'Annexe 10, « Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole », est destinée à aider les médecins à répondre aux questions que peuvent se poser les parents à propos de cette vaccination.

La vaccination rougeole-oreillons-rubéole est aussi recommandée auprès de certains groupes à risque :

■ **Les nourrissons entrant en collectivité** doivent être vaccinés dès l'âge de 9 mois avec un vaccin trivalent. Quand la vaccination est effectuée entre 9 et 11 mois, il est recommandé d'administrer la seconde dose entre 12 et 15 mois, car 20 à 30 % des nourrissons ont encore des anticorps maternels antirougeoleux présents à l'âge de 9 mois et la vaccination est, dans ce cas, inefficace. Si le vaccin monovalent a été utilisé, le nourrisson devra alors recevoir deux injections de vaccin trivalent nécessaires pour une immunité efficace contre les oreillons.

■ **Les personnes de plus de 25 ans non vaccinées et sans antécédents de rougeole** (ou dont l'histoire est douteuse), dont la sérologie est négative et qui exercent des professions de santé, en formation, à l'embauche ou en poste,

en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave, doivent recevoir une dose de vaccin trivalent.

■ **Les voyageurs nés avant 1980 non vaccinés et sans antécédents de rougeole** doivent recevoir une dose de vaccin triple ; le risque doit être évalué par le médecin vaccinateur en fonction de la durée, des conditions de voyage et du niveau d'endémicité de la rougeole dans le pays de destination.

Le vaccin rougeoleux peut être utile pour protéger un sujet non immun après un contage de rougeole, mais seulement dans les 72 heures qui suivent ce contage. Des mesures spécifiques pour la vaccination antirougeoleuse postexposition ont été recommandées en 2005 (voir « *La vaccination contre la rougeole* », p. 242).

Pour les adultes nés avant 1981, la vaccination contre la rubéole est recommandée pour les jeunes femmes en âge de procréer non vaccinées.

Si le calendrier actuel est conforme à l'objectif d'élimination, il n'en demeure pas moins que les niveaux actuels de couverture vaccinale restent très inférieurs à ceux requis pour interrompre la circulation des trois virus, et en particulier celui de la rougeole. En effet, comme le montre l'exemple de nombreux pays, des couvertures supérieures à 95 % sont nécessaires pour cette interruption. L'élévation de la couverture vaccinale dans la deuxième année de vie reste donc une priorité. Si l'interruption de la transmission virale n'est pas obtenue rapidement, on assistera à la survenue de plus en plus fréquente de cas sévères de rougeole chez les adolescents et les adultes jeunes, et d'infections rubéoleuses chez les femmes enceintes.

Associations vaccinales

Si un test tuberculinique doit être fait, il est préférable de l'effectuer avant ou en même temps que la vaccination, car le vaccin vivant contre la rougeole (et peut-être le vaccin contre les oreillons) pourrait entraîner une dépression temporaire de la sensibilité tuberculinique de la peau. Cette dépression de la sensibilité cutanée peut durer quatre à six semaines et le test à la tuberculine ne devra pas être fait pendant cette période postvaccinale, afin d'éviter les résultats faussement négatifs.

Le vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole peut être administré en même temps, mais dans un autre site, que les vaccins administrés aux nourrissons.

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination devra être repoussée de trois mois au moins, en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole acquis de façon passive.

Effets indésirables

Les effets indésirables sont envisagés dans les chapitres respectivement consacrés à la rougeole, à la rubéole et aux oreillons. Le vaccin combiné présente, pour chacun des possibles effets indésirables, un profil de tolérance identique

à celui observé lors de l'administration isolée des vaccins. La fréquence des réactions effectivement attribuables au vaccin est de l'ordre de 0,5 à 4 %.

En général, une réaction fébrile supérieure à 39,4 °C survient cinq à douze jours après la vaccination chez 5 à 15 % des sujets vaccinés et peut persister quelques jours. La deuxième injection donne très rarement lieu à une réaction fébrile, en particulier lorsque le vaccin est réalisé avant l'âge de 5 ans (Davis, 1997). Une meilleure tolérance de la deuxième injection peut s'expliquer par le fait qu'une très grande majorité de sujets vaccinés possède déjà des anticorps contre les différentes valences.

La valence oreillons des vaccins rougeole-oreillons-rubéole (qu'il s'agisse du ROR Vax® ou du Priorix®) est susceptible d'induire une parotidite chez moins de 1 % des sujets vaccinés. Le délai habituel est de l'ordre de quatorze jours après la primovaccination (Fescharek R, 1990).

Une éruption cutanée est rare (< 5 %) et dure en moyenne deux jours.

La vaccination rougeole-oreillons-rubéole augmente modérément le risque de convulsion fébrile (25 à 34 cas pour 100 000 – Barlow, 2001) entre six et douze jours après la vaccination.

Le risque d'un purpura thrombocytopenique après la vaccination rougeole-oreillons-rubéole est d'environ un pour 30 000.

Des réactions allergiques graves ont été très rarement rapportées (un cas pour un million).

Les effets indésirables graves et/ou inattendus, susceptibles d'être liés à la vaccination rougeole-oreillons-rubéole, doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les vaccins triples ont les contre-indications suivantes, liées à leur caractère vivant et à leur mode de production :

- Allergie connue à la néomycine ou à tout constituant du vaccin.
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis touchant l'immunité cellulaire.
- Cas particulier des enfants nés de mère infectée par le VIH : le passage obligatoire des anticorps VIH maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 9-10 mois environ (la persistance des anticorps maternels a été détectée jusqu'à 14 mois).

En France, il est donc nécessaire d'attendre la séronégativité de l'enfant déterminée par immunotransfert (Western Blot) avec l'apport éventuel de techniques de détection du génome viral, avant de pouvoir affirmer que l'enfant n'est pas infecté.

– Si l'enfant n'est pas infecté, le calendrier vaccinal peut être normalement appliqué.

– Si l'enfant est infecté, il est conseillé de prendre l'avis d'une équipe pédiatrique spécialisée (la vaccination contre la rougeole est recommandée pour les enfants infectés par le VIH à condition que les T4 soient supérieurs à 200).

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Les valences rougeole et oreillons du vaccin étant produites sur culture cellulaire d'embryon de poulet, il convient d'utiliser ce vaccin avec précaution en cas d'antécédents d'allergie aux protéines de l'œuf.

Une protection limitée contre les oreillons peut être observée après la vaccination jusqu'à 72 heures après exposition au virus.

En raison de la persistance possible des anticorps maternels, les enfants de moins de 12 mois peuvent ne pas répondre de façon satisfaisante à la valence rougeole du vaccin. Cela ne doit pas empêcher la vaccination des enfants de moins de 12 mois, car elle peut être recommandée dans certaines situations.

L'utilisation de ce vaccin est déconseillée pendant la grossesse.

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Efficacité

L'impact épidémiologique de la vaccination rougeole-oreillons-rubéole est attesté par l'expérience de pays comme la Suède et surtout la Finlande, où une stratégie de vaccination triple avec deux doses a été introduite en 1982. Grâce à des couvertures de plus de 95 % obtenues très rapidement, les trois maladies y sont maintenant virtuellement éliminées. Dans ces deux pays, les taux d'incidence des trois maladies sont maintenant inférieurs à 0,5 pour 100 000 habitants. En ce qui concerne la rougeole, en Suède, les quelques cas observés sont soit des cas importés, soit des cas survenant dans des groupes religieux opposés à la vaccination. En Finlande, aucun cas de rougeole autochtone n'a été identifié depuis 1996, bien que près de 2 000 cas suspects fassent chaque année l'objet d'une investigation biologique.

Bibliographie

- **Measles, mumps, and rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps : Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).**
Morb Mort Wkly Rep 1998 ; 47 : RR-8.
- **Transmission of measles among a highly vaccinated school population - Anchorage, Alaska.**
Morb Mort Wkly Rep 1998 ; 47 : 1109-11.
- Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, Rhodes PH, Thompson RS, Mullooly JP, *et al.*
The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine.
N Engl J Med 2001 ; 345 : 656-61.
- Davis RL, Marcuse E, Black S, Shinefield H, Givens B, Schwalbe J, *et al.*
MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project. The Vaccine Safety Datalink Team.
Pediatrics 1997 ; 100 (5) : 767-71.
- Fescharek R, Quast U, Maass G, Merkle W, Schwarz S.
Measles-mumps vaccination in the FRG : an empirical analysis after 14 years of use. II. Tolerability and analysis of spontaneously reported side effects.
Vaccine 1990 ; 8 (5) : 446-56.
- Gans HA, Yasukawa LL, Alderson A, *et al.*
Humoral and cell-mediated immune responses to an early 2-dose measles vaccination regimen in the United-States.
J Infect Dis 2004 ; 190 : 83-9.

- Lévy-Bruhl D, Maccario J, Richardson S, Guérin N.
Modélisation de la rougeole en France et conséquences pour l'âge d'administration de la seconde vaccination Rougeole-Oreillons-Rubéole.
Bull Epidemiol Hebd 1997 ; 29 : 133-5.
 - Lévy-Bruhl D, Pebody R, Veldhuijzen I et coll.
Réseau européen de surveillance épidémiologique ESEN, une comparaison des programmes de vaccination ROR.
Bull Epidemiol Hebd 1999 ; 3 : 9-11.
 - Ministère de la Santé et des Solidarités.
Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010.
<http://www.sante.gouv.fr>
 - Nicoara C, Zach K, Trachsel D, Germann D, Matter L.
Decay of passively acquired maternal antibodies against measles, mumps, and rubella viruses.
Clin Diagn Lab Immunol 1999 ; 6 : 868-71.
 - Peltola H, Heinonen O, Valle M, Paunio M, Virtanen M, Karanko V, *et al.*
The elimination of indigenous measles, mumps and rubella from Finland by a 12 year two dose vaccination program.
N Engl J Med 1994 ; 33 : 1397-402.
-

La vaccination contre le tétanos

Le tétanos est une infection aiguë due aux exotoxines produites par un bacille anaérobie à Gram positif, le *Clostridium tetani*. Cette bactérie est ubiquitaire, commensale du tube digestif des animaux. Elle persiste dans les déjections animales et dans le sol sous forme sporulée, extrêmement résistante. La source étant tellurique et inépuisable, l'éradication du tétanos est impossible. Elle pénètre dans l'organisme *via* une plaie cutanée. Quand les conditions d'anaérobiose sont réunies, il y a alors, au site de la plaie, germination des spores et production de toxines. Disséminées dans la circulation générale, ces toxines vont interférer avec les neurotransmetteurs et entraîner, après une période d'incubation de quatre à vingt et un jours, une atteinte neuromusculaire avec contractures, spasmes musculaires et convulsions.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La maladie peut se présenter sous trois formes : généralisée (la plus fréquente et la plus grave : 80 % des cas), localisée (région anatomique proche de la plaie) ou céphalique, avec atteinte de nerfs crâniens.

La forme néonatale est un tétanos généralisé survenant chez le nouveau-né ; s'il a quasiment disparu des pays industrialisés à couverture vaccinale élevée, le tétanos néonatal reste une cause importante de mortalité dans de nombreux pays d'Asie et d'Afrique. Quelques cas surviennent encore dans

la Région européenne de l'OMS. L'élimination du tétanos néonatal de cette région reste un des objectifs de l'OMS.

Le tétanos ne se transmet pas de personne à personne, et les patients atteints de tétanos ne développent aucune immunité à la suite de l'infection.

Surveillance épidémiologique

En France, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire. En 1945, environ 1 000 décès par tétanos étaient déclarés; en 1975, 369 cas et 171 décès et en 2000, 29 cas et 9 décès (InVS, Inserm CépiDc). Malgré la généralisation de la vaccination, le tétanos n'a pas complètement disparu en France. Quelques dizaines de cas sont déclarés tous les ans (28 en 2001, 17 en 2002, 30 en 2003 et 25 en 2004). Ils concernent surtout des personnes âgées (moyenne d'âge 78 ans), et notamment les femmes, moins bien protégées que les hommes jusque-là revaccinés lors du service militaire.

Toutefois, en 2004, un cas a été déclaré chez un adolescent âgé de 13 ans, à la suite d'une petite plaie de l'orteil provoquée par une écharde. Il n'était pas vacciné, car ses parents étaient opposés aux vaccinations, et il n'avait pu bénéficier de visites médicales en milieu scolaire, puisque scolarisé à la maison. Il a reçu une première dose de vaccin lors de son hospitalisation en réanimation, mais les parents ont refusé de continuer la vaccination tout comme de faire vacciner la fratrie (il faut rappeler ici que, dans le cas du tétanos, **l'infection, contrairement au vaccin, ne confère aucune protection, car il n'y a pas production d'anticorps**, et qu'en conséquence, cet adolescent n'est toujours pas protégé contre la maladie).

Près de la moitié des cas surviennent en été. Les portes d'entrée sont souvent de petites plaies passées inaperçues, alors que toutes les effractions cutanéomuqueuses comportent un risque de tétanos. Toutefois, la part des plaies chroniques n'est pas négligeable : elle représente 14 % des cas. La létalité du tétanos est d'environ 30 %.

La **figure 1** montre l'évolution de l'incidence et de la mortalité du tétanos, de 1955 à 2004.

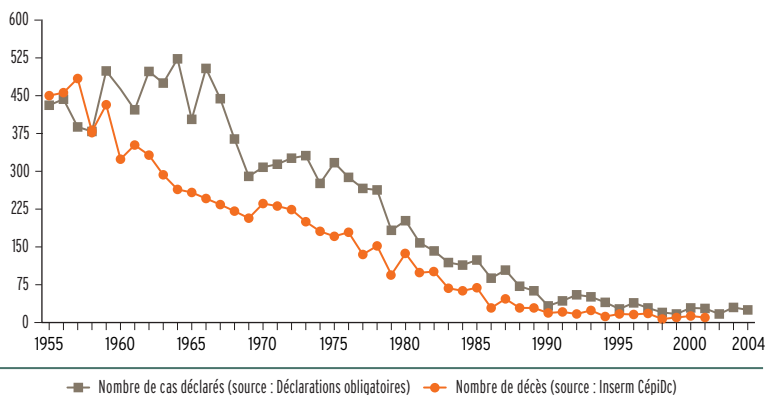
Compte tenu de la disponibilité depuis plus de cinquante ans d'un vaccin d'une innocuité et d'une efficacité parfaites, on ne devrait plus voir de tétanos en France.

Critères de déclaration des cas

Pour la déclaration obligatoire, les cas à déclarer sont les tétanos généralisés.

FIGURE 1

Le tétanos en France, de 1955 à 2004 : morbidité et mortalité



VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Le vaccin tétanique est produit en traitant une préparation de toxine par le formaldéhyde, qui la transforme en anatoxine (immunogène, mais sans toxicité).

Les vaccins disponibles en France sont monovalents ou combinés, et leur composition figure en Annexe 7.

■ Vaccin monovalent adsorbé

– Vaccin tétanique adsorbé (Vaccin tétanique Pasteur®) : une dose de vaccin contient au moins 40 Unités internationales (UI) d'anatoxine tétanique adsorbée sur hydroxyde d'aluminium.

■ Vaccins combinés non adsorbés

- Le vaccin DTPolio® titre 20 lf.
- Le vaccin Tétagrip® titre 40 UI.

■ Vaccins combinés adsorbés

– Infanrix Tetra®, Tetravac acellulaire®, Infanrix Quinta®, Pentavac®, Infanrix Hexa® : une dose de vaccin contient au moins 40 UI d'anatoxine tétanique adsorbée sur sels d'aluminium.

– Revaxis®, Repevax®, Boostrixtetra® : une dose de vaccin contient au moins 20 UI d'anatoxine tétanique adsorbée sur sels d'aluminium.

Mode d'administration, conservation, schéma de vaccination

La dose est de 0,5 ml à administrer par voie intramusculaire.

Les vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Vaccination des nourrissons et des enfants

Le vaccin tétanique est l'un des composants des vaccins pentavalents et hexavalents recommandés pour la primovaccination des nourrissons. La primovaccination comporte trois doses de vaccin à partir de 2 mois, avec au moins un mois d'intervalle entre chaque dose. Cette primovaccination est complétée par un rappel, effectué un an après la troisième dose de vaccin, soit à 16-18 mois. En cas de contre-indication de la valence coqueluche et chez les enfants à partir de 6 ans, le vaccin DTPolio doit être utilisé.

Si le schéma a été interrompu, il faut le reprendre là où il a été arrêté ; il n'est pas utile de tout recommencer.

Rappels ultérieurs : une dose de rappel contenant les anatoxines diphtérique et tétanique et le vaccin poliomyélitique est recommandée à 6 ans, entre 11 et 13 ans (associés à la valence coqueluche acellulaire pour cette dernière tranche d'âge), puis entre 16 et 18 ans.

Vaccination des personnes de plus de 18 ans

Les personnes les moins bien protégées en France contre le tétanos sont les personnes âgées, en particulier les femmes, et les hommes qui n'ont pas effectué de service militaire.

La primovaccination comporte deux doses administrées à au moins un mois d'intervalle, suivies d'une troisième 6 à 12 mois après la deuxième, par voie intramusculaire.

Un rappel est nécessaire tous les dix ans.

Politique vaccinale : recommandations, législation et conduites à tenir spéciales

La vaccination tétanique est obligatoire pour les enfants de moins de 18 mois depuis la loi du 24 novembre 1940 (article L. 3111-2). Elle est obligatoire chez les militaires depuis la loi du 14 août 1936. La vaccination tétanique est également obligatoire (article L. 3111-4 du code de la santé publique) pour toutes les personnes qui, dans un établissement ou organisme public ou privé de prévention ou de soins, exercent une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination. La vaccination d'un professionnel n'est complète que si elle satisfait au rythme des rappels mentionnés dans le calendrier vaccinal (tous les dix ans).

Des rappels sont recommandés à l'ensemble de la population, à 6 ans, 11-13 ans, 16-18 ans, puis tous les dix ans.

En cas de blessure, le **tableau 1** décrit la conduite à tenir.

Effets indésirables

Les réactions observées suite à une primovaccination sont rares chez l'enfant. Leur fréquence augmente avec l'âge. Après l'injection d'une dose de rappel, il est fréquent d'observer une douleur au site d'injection. Un épisode fébrile modéré est un effet indésirable peu courant qui se manifeste habituellement

TABLEAU I

Prise en charge des blessures potentiellement tétaniques

Type de blessure	Patient non immunisé ou vaccination incomplète	Patient totalement immunisé Délai depuis le dernier rappel	
		5 à 10 ans	Plus de 10 ans
Mineure, propre	Commencer ou compléter la vaccination : anatoxine tétanique 0,5 ml	Pas d'injection	Anatoxine tétanique : 0,5 ml
Majeure, propre ou tétanigène	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 250 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml	Anatoxine tétanique : 0,5 ml	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 250 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml
Tétanigène, débridement retardé ou incomplet De plus de 20 heures Poids > 80 kg	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 500 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml Antibiothérapie	Anatoxine tétanique : 0,5 ml Antibiothérapie	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 500 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique* : 0,5 ml Antibiothérapie

Source : d'après le BEH 1993 n° 28.

* Mise à jour de la vaccination selon le calendrier vaccinal.

dans les cas de réactions locales sévères, 24 à 48 heures après l'injection de l'anatoxine tétanique. Des réactions systémiques de type urticaire généralisé, anaphylaxie ou trismus, ont rarement été signalées.

La survenue de réactions allergiques suite à l'administration d'immunoglobulines pouvant aller jusqu'à la réaction anaphylactique est possible. L'administration d'immunoglobuline humaine est préférable chez les sujets ayant fait des réactions allergiques à des injections antérieures de protéines hétérologues ou au contact d'animaux, notamment des chevaux.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication spécifique à la vaccination tétanique ou à l'administration des immunoglobulines antitétaniques.

Efficacité

Les titres d'anatoxine tétanique induits par vaccination sont évalués en France par radio-immunologie de Farr et les résultats exprimés en milliunités internationales. Le seuil de protection retenu est de 10 mUI/ml. Après deux doses de vaccin tétanique adsorbé, les pourcentages d'enfants porteurs de titres protecteurs d'anatoxine tétanique sont identiques à ceux des enfants ayant reçu trois

doses. Seules les moyennes de taux d'antitoxine diffèrent (environ 1 500 mUI/ml contre 4 000 mUI/ml après respectivement deux et trois doses).

La durée de l'immunité est évaluée en moyenne à dix ans. Ces données s'appuient sur les résultats d'études qui ont montré que 95 % des sujets vaccinés depuis cinq ans étaient porteurs d'antitoxines à des taux supérieurs à 10 mUI/ml, 91 % après dix ans et 60 % après quinze ans.

Bibliographie

- Antona D.
Le tétanos en France en 2000.
In : *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 109-12.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>
 - Antona D.
Le tétanos en France en 2000 et 2001.
Bull Epidemiol Hebd 2002 ; 40 : 197-9.
 - Antona D.
Le tétanos en France en 2002-2004.
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 7 : 53-5.
 - Lombard I, Lepoutre A.
Le tétanos en France en 1991 et 1992.
Bull Epidemiol Hebd 1993 ; 28 : 125-6.
-

La vaccination par le BCG et tests tuberculiques

La lutte contre la tuberculose est fondée sur le dépistage des cas, la prise en charge et le traitement des malades, en particulier des malades contagieux, et la vaccination par le BCG. Celle-ci a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de la tuberculose précoce, méningites tuberculeuses et miliaires en particulier.

LA SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964. Les critères de déclaration des cas sont détaillés dans la fiche de notification réactualisée en 2003*. La tuberculose, maladie confirmée ou probable, doit être déclarée lorsqu'une décision de traitement antituberculeux standard est prise ; l'infection tuberculeuse chez l'enfant de moins de 15 ans doit aussi être déclarée.

Les chiffres de l'incidence déclarée de tuberculose ont régulièrement diminué d'environ 10 % chaque année depuis la fin de la deuxième guerre mondiale. En 1992, pour la première fois, l'incidence déclarée de la tuberculose a augmenté (8 772 cas en 1992 contre 8 646 en 1991). Cette tendance s'est poursuivie en 1993. La crise économique, l'épidémie d'infections par le VIH et une certaine inadaptation des structures de prise en charge des malades à mesure que l'incidence de la maladie diminuait, sont autant d'hypothèses pour

* Voir le site Internet de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr>

expliquer cette augmentation. Une plus grande sensibilisation des médecins à l'importance des déclarations est également possible. En 1994, 1995 et 1996, le taux d'incidence pour 100 000 habitants a de nouveau diminué, passant de 17,2 à 14,6, puis à 13,2 à l'échelle nationale. Entre 1997 et 2003, le taux d'incidence globale a été stable (11,5-10,2 pour 100 000). Mais la tendance s'est inversée depuis 1998 pour les populations de nationalité étrangère. L'Île-de-France reste la région la plus touchée, avec un taux d'incidence de 24,8 cas pour 100 000 habitants en 2003. Le taux d'incidence augmente avec l'âge, atteignant 20,7 pour 100 000 personnes de plus de 75 ans, et en fonction de la nationalité (5,4 pour 100 000 personnes de nationalité française et 72,1 pour 100 000 personnes de nationalité étrangère) [figure 1].

En 2002, le statut sérologique vis-à-vis du VIH était connu chez 42 % des cas déclarés de tuberculose et positif chez 5,9 % du total des cas de tuberculose.

VACCINATION PAR LE BCG

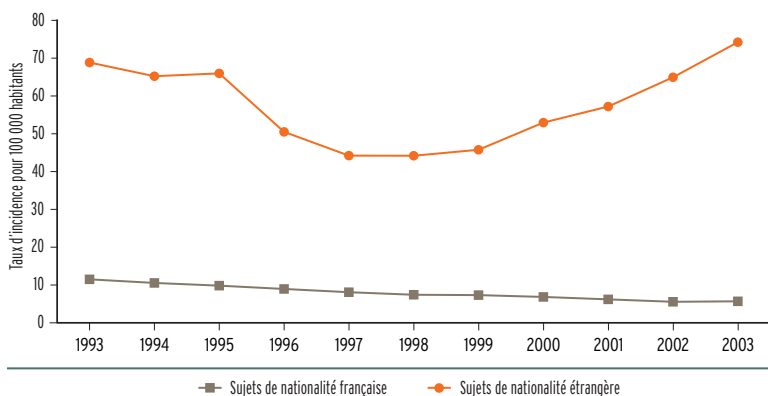
Caractéristiques du vaccin

Le vaccin BCG dérive d'un isolat de *Mycobacterium bovis* qui a perdu sa virulence par atténuation au moyen de 230 passages sur pomme de terre biliée glycinée. La préparation initiale de Calmette et Guérin, mise au point en 1921, a été largement distribuée de par le monde et n'a été modifiée que dans ses méthodes et conditions de culture. Il en résulte cependant de grandes variations dans les caractéristiques des vaccins du marché actuel.

Le seul vaccin BCG distribué en France est le vaccin BCG SSI® (Staten Serum Institute de Copenhague) pour usage intradermique.

FIGURE 1

Incidence de la tuberculose selon la nationalité,
France métropolitaine, 1993-2003



Source : DO.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin se présente en flacon de poudre lyophilisée, à reconstituer avec 1 ml de solvant. Après reconstitution, une dose de 0,1 ml contient 200 000 à 800 000 UFC (unités formant colonies).

Le vaccin reconstitué est injecté par voie intradermique.

- Chez l'enfant de plus de 1 an et les adultes, le volume à injecter est de 0,1 ml.
- Chez le nourrisson de moins de 1 an, le volume de vaccin à injecter est de 0,05 ml.

Le site d'injection recommandé est la partie postéro-externe du bras, à l'union des tiers moyen et supérieur.

Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé dans les quatre heures.

Le vaccin BCG SSI® doit être conservé entre 2 °C et 8 °C et ne doit pas être congelé.

Politique vaccinale, législation, recommandations

La réglementation datant de 1950 et adaptée en 1965 a été modifiée par le décret 96-775 du 5 septembre 1996, puis par le décret du 30 juin 2004. Elle est détaillée dans l'extrait du code de la santé publique qui figure en Annexe 11A.

La vaccination est obligatoire pour l'enfant qui entre en collectivité (y compris chez une assistante maternelle), et donc au plus tard à 6 ans, à l'entrée à l'école primaire. Elle s'applique également à certaines catégories professionnelles. L'arrêté du 13 juillet 2004 (qui figure en Annexe 11B) précise les indications et conditions de la vaccination par le BCG et des tests tuberculiques. La vaccination antituberculeuse BCG n'a pas lieu d'être réalisée chez les personnes dont l'intradermo-réaction à la tuberculine est positive, selon les critères définis à l'article 3. Il n'y a pas lieu de revacciner une personne ayant eu une première vaccination, même en cas d'intradermo-réaction à la tuberculine négative.

La technique vaccinale de référence se fait par voie intradermique, selon une posologie adaptée à l'âge.

Une réflexion sur des alternatives à la politique vaccinale actuelle par le BCG est en cours. Un groupe d'experts, réuni par l'Inserm à la demande de la Direction générale de la santé, a rendu un rapport sur ce sujet fin 2004.

La couverture vaccinale chez les enfants de 2 ans est de 84 % en 2003 (chiffres Dress provisoires), et de 95 % chez les enfants de 6 ans nés en 1997.

Suites normales et effets indésirables

Le BCG intradermique Pasteur est remplacé par le BCG SSI® depuis août 2004.

L'administration intradermique du BCG, délicate quel que soit l'âge du sujet, l'est particulièrement chez le nouveau-né et le nourrisson. L'erreur la plus fréquente consiste à injecter le vaccin trop profondément. Il en résulte

des abcès au point d'injection, des adénopathies locorégionales, évoluant parfois vers la caséification et la fistulisation.

Chez le sujet immunocompétent, les ulcérations locales post-BCG sont bien connues et surviendraient dans 1 à 2 % des cas (avec ou sans adénite satellite). Leur évolution peut se prolonger sur plusieurs mois, mais elles finissent par guérir sans séquelles, si ce n'est la cicatrice (Oguz, 1992 et Singla, 2002).

Parmi les réactions systémiques, ostéites et « bécégites infectieuses généralisées » ont été rarement rapportées. Traditionnellement observée chez les enfants présentant un déficit immunitaire sévère, la bécégite généralisée a été signalée de deux à cinq fois pour un million de vaccinés.

Deux cas de méningite ont été rapportés dans le monde.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin BCG SSI® ne doit pas être administré en cas d'hypersensibilité à l'un de ses composants.

La vaccination doit être différée en cas de fièvre ou de dermatose infectieuse généralisée.

Le vaccin BCG SSI® est également contre-indiqué pour les personnes recevant une corticothérapie par voie générale ou un traitement immunosuppresseur (y compris la radiothérapie), les personnes souffrant d'affections malignes (par exemple lymphome, leucémie, maladie de Hodgkin ou autres tumeurs du système réticulo-endothélial), les personnes atteintes d'immuno-déficiences primaires ou secondaires, ainsi que les personnes infectées par le VIH (incluant les enfants nés de mère infectée par le VIH).

Le vaccin BCG SSI® ne doit pas non plus être administré aux patients recevant un traitement prophylactique antituberculeux.

Protection conférée par le BCG

La protection conférée par le BCG est une prévention primaire qui vise à infecter le sujet avec un vaccin atténué avant le premier contact infectant avec *Mycobacterium tuberculosis*.

Aucun test de laboratoire n'est corrélé avec son pouvoir protecteur. Il n'y a pas de relation exacte entre la protection et la concentration du vaccin en unités reviviscibles. L'existence et la taille d'une cicatrice est un argument indirect de protection individuelle.

L'évaluation de la protection directe conférée par le BCG vis-à-vis de la méningite tuberculeuse et de la tuberculose miliaire de l'enfant montre une protection moyenne de l'ordre de 75 à 80 %. En France, Schwoebel *et al.* ont estimé cette efficacité à 87 %.

En ce qui concerne la protection directe du BCG vis-à-vis de la tuberculose pulmonaire de l'adulte, les résultats obtenus sont plus controversés, avec un

large éventail d'estimation de l'efficacité (0 à 80 % en fonction des études). Ces divergences entre les études sont liées aux différences entre les vaccins BCG utilisés, à la présence de mycobactéries atypiques, variable selon les régions, à l'intensité de la contamination, etc.

Il n'existait pas de preuve que la protection dure au-delà de quinze ans jusqu'à une étude rétrospective suggérant que la protection peut durer plusieurs décennies.

TESTS TUBERCULINIQUES

Les indications des tests tuberculiques

L'intradermo-réaction à la tuberculine n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG. Elle doit être pratiquée :

- pour vérifier l'absence de tuberculose infection ou tuberculose maladie avant la primovaccination. Toutefois, les nouveau-nés sont vaccinés sans test préalable ; la durée pendant laquelle le BCG pourra être pratiqué sans test tuberculinique préalable est portée à trois mois dans de nouveaux textes en cours de validation ;
- dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose ;
- comme aide au diagnostic de la tuberculose ;
- comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du code de la santé publique.

La technique des tests tuberculiques

L'intradermo-réaction à la tuberculine, ou réaction de Mantoux, est le seul test quantitatif recommandé. La tuberculine disponible actuellement en France est le Tubertest®, obtenu par cultures spéciales de *Mycobacterium tuberculosis*. Elle se présente sous forme liquide et titre, pour une dose de 0,1 ml, 5 unités internationales de tuberculine PPD-S. La tuberculine se présente en flacon multidose de 1 ml, qui peut servir pour une ou plusieurs injections (entre cinq et six), compte tenu des pertes obligatoires dues à la manipulation (remplissage de la seringue, purge de l'air, etc.). On utilise bien entendu une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque injection.

On injecte au tiers moyen de l'avant-bras 0,1 ml de tuberculine à l'aide d'une seringue de 1 ml graduée au centième de ml et munie d'une aiguille de 6 mm de diamètre, spéciale pour injections intradermiques, c'est-à-dire à biseau court.

La lecture s'effectue de la 48^e à la 72^e heure. Elle comporte la mesure, en millimètres, de l'induration palpable provoquée par la tuberculine, ainsi que la description de la réaction locale. La rougeur seule n'a aucune valeur. Le résultat est transcrit sur le carnet de santé de l'enfant. La réaction est consi-

dérée comme positive si le diamètre d'induration est égal ou supérieur à 5 mm.

Toute positivité de l'IDR ou toute augmentation d'au moins 10 mm du diamètre de l'induration par rapport à une IDR antérieure impose des investigations complémentaires, à la recherche d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose maladie.

Résumé de la politique vaccinale vis-à-vis du BCG

La vaccination par le BCG reste un élément important de la lutte antituberculeuse, d'autant plus efficace qu'elle est effectuée plus tôt dans la vie. L'importance de cette maladie, la menace d'augmentation des formes multi-résistantes et la survenue estimée de 320 à 800 cas supplémentaires de tuberculose chez l'enfant si on arrêta la vaccination pourraient justifier la vaccination systématique de tous les enfants, à l'exception de ceux qui sont infectés par le VIH. La vaccination est particulièrement importante pour les groupes à risque, population cible retenue par certains pays ayant abandonné la vaccination généralisée pour tous les enfants. Les modifications récentes de la politique comportent une suppression de la revaccination par le BCG et du contrôle des réactions tuberculiques postvaccinales.

La technique par voie intradermique, tant pour la vaccination que pour les contrôles tuberculiques, est dorénavant la seule possible ; elle doit être de qualité, mais est de réalisation difficile chez les nourrissons.

La circulaire DGS/SD5C/2005/457 du 5 octobre 2005, qui figure en Annexe IIC, précise les mesures d'information générale et d'incitation à la formation des professionnels proposées pour que cette technique soit correctement réalisée.

La politique actuelle demande donc :

- une vaccination dès le premier mois, si l'enfant est à risque (social, collectivités) ;
- une vaccination obligatoire au plus tard à l'âge de 6 ans ;
- un test tuberculique préalable, sauf chez le nouveau-né ; l'âge maximal auquel le vaccin BCG pourrait être fait sans test préalable est porté à 3 mois dans les nouveaux textes.

Une réflexion est actuellement menée pour étudier d'éventuelles modifications de cette politique, en particulier sur le maintien d'une vaccination de tous les enfants ou la vaccination sélective des enfants les plus exposés au risque de tuberculose.

Bibliographie

- Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques.
(Voir Annexe IIB)

- Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R.3112-2 et R.3112-4 du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'État).
(Voir Annexe IIA)

- **Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France.**
Revue de la littérature et analyse des données disponibles. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, juillet 2001.
- Aronson NE, Santosham M, Comstock GW, *et al.*
Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives. A 60-year follow-up study.
JAMA 2004 ; 291 : 2086-91.
- Bégué P, Denis F, Girard M, Frottier J.
Faut-il continuer à vacciner par le BCG en France ?
Bull Acad Med 2005 ; 189(6) : 1305-18.
- Cailhol J, Che D, Campese C, Decludt B.
Les cas de tuberculose déclarés en France en 2001.
Bull Epidemiol Hebd 2003 ; 10-11 : 54-7.
- Centre d'expertise collective Inserm.
Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie.
Paris : Inserm, 2004 : 282 p.
- Che D, Bitar D.
Les cas de tuberculose déclarés en France en 2003.
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 17-18 : 66-69.
- Che D, Campese C, Decludt B.
Les cas de tuberculose déclarés en France en 2002.
Bull Epidemiol Hebd 2004 ; 4 : 13-16.
- Grosset J.
Faut-il vacciner par le BCG ?
Rev Prat Med Gen 1990 ; 100 : 31-4.
- Lévy-Bruhl D.
Perspectives d'évolution de la politique vaccinale BCG en France.
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 17-18 : 83-4.
- Lévy-Bruhl D, Barrault Y, Decludt B, Schwoebel V.
BCG et tests tuberculiques : évolutions de la politique vaccinale française.
Bull Epidemiol Hebd 2003 ; 10-11 : 61-3.
- Oguz F, Mujgan S, Alper G, Alev F, Neyzi O.
Treatment of Bacillus Calmette-Guerin-associated lymphadenitis.
Pediatr Infect Dis J 1992 ; 11 (10) : 887-8.
- Schwoebel V, Hubert B, Grosset J.
Impact of BCG on tuberculosis meningitis in France in 1990.
Lancet 1992 ; 340 : 611.
- Singla A, Singh S, Goraya JS, Radhika S, Sharma M.
The natural course of nonsuppurative Calmette-Guerin bacillus lymphadenitis.
Pediatr Infect Dis J 2002 ; 21 (5) : 446-8.

La vaccination contre la typhoïde

La fièvre typhoïde sévit dans la plupart des pays du monde et reste un problème majeur dans les pays en développement. C'est une septicémie à point de départ digestif de salmonelles dites majeures : *Salmonella* Typhi, *Salmonella* Paratyphi A et B. Les germes essaient par voie lymphatique.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La symptomatologie associe à des degrés divers, après une incubation d'une quinzaine de jours :

- des signes digestifs à type de diarrhée avec douleurs abdominales, vomissements, ballonnements ; chez l'enfant, la diarrhée est rapidement suivie de constipation ;
- des signes septicémiques : fièvre d'élévation progressive, avec altération de l'état général et souvent grosse rate ;
- des signes « toxiques » liés à une endotoxine libérée par la destruction des germes et concernant :
 - le système nerveux (déterminant notamment le « tufhos »),
 - le système cardiovasculaire avec risque de collapsus et de troubles du rythme par myocardite.

Le diagnostic est confirmé par la découverte du germe par hémoculture, coproculture, ou sur une sérologie spécifique.

Rappel épidémiologique

La fièvre typhoïde sévit de façon endémique ou hyperendémique dans toutes les régions à l'hygiène précaire. En France, elle existe à l'état sporadique : 83 cas de typhoïde confirmés en France métropolitaine pour l'année 2000 (taux d'incidence de 0,14 cas pour 100 000, stable depuis 1993), la plupart des cas étant importés. La classe d'âge pour laquelle l'incidence moyenne est la plus élevée est celle des 5-14 ans. Peu de cas ont été signalés dans les départements d'outre-mer. Depuis 1996, année au cours de laquelle un foyer épidémique avait été signalé en Guyane, le nombre de cas a diminué, et aucun cas n'a été déclaré en 2000.

En 2000, 83 % des cas déclarés étaient survenus après un séjour à l'étranger.

En octobre 2003, 6 cas de fièvre typhoïde autochtones ont été déclarés chez des résidents d'Île-de-France. Cet épisode est lié à la consommation de salades vendues dans un même établissement parisien, contaminées lors de leur préparation par un porteur sain de *Salmonella* Typhi. Il montre, comme ceux survenus récemment dans les Alpes-Maritimes en 1997 et en Île-de-France en 1998, que des épidémies autochtones de fièvre typhoïde restent possibles. Il rappelle l'importance de l'application des bonnes pratiques d'hygiène dans les établissements de restauration et la nécessité que le personnel soit formé à ces bonnes pratiques.

Critères de déclaration des cas

La fièvre typhoïde est une maladie à déclaration obligatoire sur des critères biologiques : hémoculture positive à *Salmonella* Typhi ou Paratyphi A ou B, à l'exclusion de tout autre sérotype.

Centre de référence

Centre national de référence des salmonelles : Institut Pasteur, Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Seuls les vaccins contenant un polyside capsulaire Vi sont disponibles en France :

- le vaccin Typhim Vi®, commercialisé par Sanofi Pasteur MSD ;
- le vaccin Typherix®, commercialisé par GlaxoSmithKline.

Ils sont constitués d'un polyside capsulaire comportant l'antigène Vi (de virulence) *Salmonella* Typhi de la souche TY2 de *Salmonella* Typhi. Chaque dose de vaccin (0,5 ml) contient 25 µg de polyside.

Un vaccin combiné, Tyavax® (Sanofi Pasteur MSD SNC), est également disponible ; il associe 25 µg de polyside capsulaire Vi de *Salmonella* Typhi (souche Ty 2) et 160 unités antigéniques de virus de l'hépatite A, souche GBM (inactivé).

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin est administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire à la dose de 0,5 ml.

Une seule dose est nécessaire chez les personnes âgées de plus de 2 ans. L'immunité apparaît quinze jours à trois semaines après l'injection.

Les rappels sont recommandés tous les trois ans, si le risque d'exposition persiste ou se présente de nouveau.

La vaccination n'est pas recommandée chez l'enfant de moins de 2 ans, en raison d'un risque de réponse insuffisante en anticorps.

Ce vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Nota bene : une seule injection du vaccin Tyavax® suffit à immuniser contre la typhoïde. Cependant, afin d'obtenir une protection à long terme contre l'infection causée par le virus de l'hépatite A, une seconde dose (rappel) d'un vaccin inactivé contre l'hépatite A monovalent est nécessaire ; elle doit être administrée de préférence six à douze mois après une première vaccination.

Politique vaccinale, recommandations

La vaccination est recommandée aux adultes et aux enfants de plus de 2 ans séjournant dans des pays endémiques de manière prolongée ou dans de mauvaises conditions d'hygiène.

Depuis le 18 janvier 1991 et l'arrêté du 6 février 1991, la vaccination et un rappel tous les trois ans ne sont obligatoires que pour «les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses de biologie médicale».

Associations vaccinales

Le vaccin peut être administré simultanément (en des sites d'injection différents) avec les vaccins contre le tétanos, la poliomyélite, l'hépatite A, l'hépatite B, les vaccins méningococciques A + C, amaril et contre la rage.

Effets indésirables

Une légère réaction au site d'injection de type douleur, érythème et/ou induration peut survenir dans les 48 heures suivant l'injection chez plus de 7 % des sujets vaccinés. Une céphalée de faible intensité (3 %) et une poussée fébrile modérée peuvent également survenir (1 à 5 %).

Les effets indésirables doivent être déclarés à l'un des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à un composant du vaccin ou à la néomycine présente à l'état de traces dans le vaccin combiné Tyavax®.

Efficacité

L'efficacité protectrice a été démontrée à partir de l'âge de 5 ans : elle est de l'ordre de 60 % dans les zones d'endémie élevée, et la durée de protection est au moins égale à trois ans.

L'utilisation du vaccin ne doit pas dispenser des mesures universelles de prévention des maladies à transmission féco-orale : contrôle de l'eau de boisson, de lavage des aliments consommés crus, de baignade et de toilette, hygiène des mains...

Bibliographie

- **Calendrier vaccinal 2005. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (Section maladies transmissibles) du 27 mai 2005.**

Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 142-47.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2005 (à l'attention des professionnels de santé).**

Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 24-25 : 118-25.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/24_25/beh_24_25_2005.pdf

- **Vaccins antityphoïdiques : Note d'information de l'OMS.**

Relevé Epidemiol Hebd 2000 ; 75 : 257-64.

- De Valk H, Mailles A, Bouvet P.
Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France de 1998 à 2000. Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.

Saint Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : 87-9.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>

La vaccination contre la varicelle

La varicelle est une maladie due au virus varicelle-zona, de la famille des herpès-virus. Très contagieuse et répandue, elle est, en règle générale, bénigne. Le bénéfice du vaccin est de prévenir les complications dominées par le risque de varicelle grave, notamment chez l'immuno-déprimé. Par ailleurs, les formes de l'adulte, bien que rares, peuvent être sévères et plus compliquées. Enfin, la varicelle pose divers problèmes graves si elle survient pendant la grossesse.

RAPPEL ÉPIDÉMIOLOGIQUE

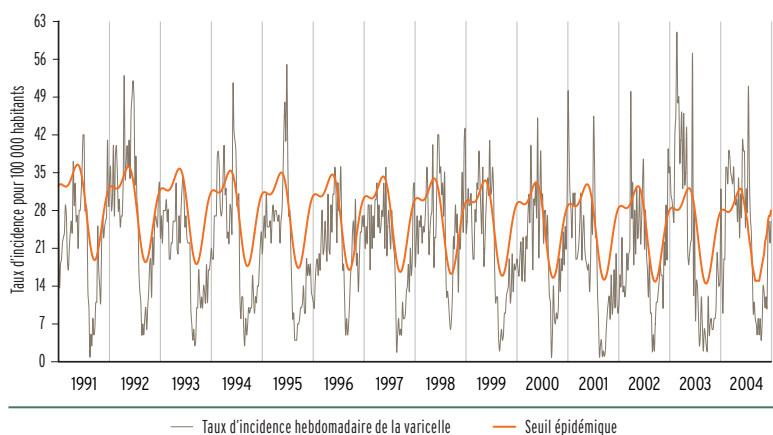
Le réservoir de la varicelle est exclusivement humain. La transmission interhumaine se fait par les vésicules et par la voie oropharyngée. La contagiosité commence 24 à 36 heures avant les vésicules et dure jusqu'à la phase de dessiccation de celles-ci (six jours à compter du début). Après le contagage, on observe deux virémies : la première virémie succède à la première répliation virale au niveau de la porte d'entrée, soit entre J4 et J6. La deuxième virémie survient plus tardivement, à la suite de la répliation hépatosplénique et pulmonaire ; elle est très importante durant cinq jours avant l'éruption et se termine 48 heures après celle-ci.

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, souvent 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) avec les conséquences qui en découlent : formes plus sévères, fréquence des localisations pulmonaires. Une vaccination mal appliquée et limitée pourrait aussi avoir ce type de conséquences. Une vaccination généralisée pourrait peut-être entraîner une recrudescence des zozas. En France, la varicelle est surveillée par les médecins du réseau Sentinelles. L'incidence annuelle est de l'ordre de plusieurs centaines de milliers de cas, avec de larges variations saisonnières [figure 1].

FIGURE 1

Taux d'incidence hebdomadaire de la varicelle, janvier 1991-décembre 2004



Source : réseau Sentinelles, InVS.

Chez l'enfant sous chimiothérapie immunosuppressive, la varicelle peut s'exprimer sous une forme maligne, qui peut être mortelle. Cela justifie d'hospitaliser les malades atteints de varicelle en service d'isolement strict et sans aucune relation avec les secteurs à risque. Chez l'enfant sain, les complications sont rares en France (3 %) et sont dominées par des surinfections.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Deux vaccins contre la varicelle sont actuellement disponibles : Varivax® (Sanofi Pasteur MSD SNC) et Varilrix® (GlaxoSmithKline). Dans les deux cas, il s'agit d'un vaccin vivant atténué, produit sur cellules diploïdes humaines (MRC-5) à partir de la souche Oka (souche reconnue par l'OMS).

Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, sont en cours de procédure pour l'obtention d'une AMM.

Mode d'administration, conservation

Les vaccins se présentent sous forme de poudre et d'un solvant pour suspension injectable. Une fois reconstitués, ils doivent être utilisés immédiatement. L'administration se fait exclusivement par voie sous-cutanée.

Les vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C.

Politique vaccinale, recommandations

La politique vaccinale contre la varicelle vise à éviter la survenue de formes graves chez la personne vaccinée ou son entourage. Le vaccin contre la varicelle est actuellement recommandé (avis du CSHPF du 19 mars 2004) :

■ **en postexposition**, dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption, pour les personnes adultes (à partir de l'âge de 18 ans) immunocompétentes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), le contrôle de la sérologie étant facultatif ;

■ **pour les personnes immunocompétentes suivantes, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative :**

– **professionnels de santé**

• à l'entrée en première année d'études médicales et paramédicales ;

• en rattrapage pour l'ensemble du personnel de santé, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses) ; les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité d'une éviction de dix jours en cas de rash généralisé ;

– **tout professionnel en contact avec la petite enfance** (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;

– **toute personne en contact étroit avec des personnes immunodéprimées** ; les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter pendant dix jours les contacts avec des personnes immunodéprimées ;

■ **chez les enfants candidats receveurs d'une greffe d'organe solide**, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, dans les six mois précédant la greffe, avec deux doses à un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe.

Actuellement, en France, le vaccin n'est pas recommandé en routine, dans la mesure où une couverture vaccinale insuffisante aurait pour conséquence de déplacer l'âge de la varicelle de l'enfance vers l'âge adulte et d'entraîner des formes plus sévères, voire d'accroître les cas de zona. La future disponibilité du vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle pourrait permettre d'atteindre une couverture vaccinale suffisante pour éviter ce type de conséquence.

Associations vaccinales

Si le vaccin varicelleux (vivant) n'est pas administré simultanément avec le vaccin à virus vivant rougeole, oreillons et rubéole, un intervalle d'un mois entre les deux vaccins doit être respecté.

La prise de salicylés doit être évitée dans les six semaines suivant la vaccination, des cas de syndrome de Reye ayant été rapportés suite à la prise de salicylés lors d'une varicelle naturelle.

La vaccination doit être reportée d'au moins trois mois après une transfusion sanguine ou plasmatique, ou l'administration d'immunoglobulines humaines normales ou d'immunoglobulines spécifiques de la varicelle.

Effets indésirables

Les réactions fréquemment observées sont généralement bénignes : douleur ou œdème au site d'injection (environ 20 % des enfants vaccinés et 33 % des adolescents et adultes vaccinés). Une fébricule de faible intensité survient dans 15 % des cas. Un faible nombre de vaccinés (environ 5,5 % après la première injection et 0,9 % après la seconde injection) présenteront une éruption ailleurs qu'au point d'injection, caractérisée par un petit nombre de papules ou vésicules varicelliformes. Les lésions apparaissent habituellement dans les 5 à 26 jours suivant l'injection (moins de 10 %) et un léger rash pseudo-varicelleux dans le mois suivant l'injection (moins de 5 %).

La survenue de convulsions d'intensité modérée consécutives à une poussée fébrile est peu fréquente (1 cas/1 000 vaccinés). Des cas de pneumonie ou d'atteintes neurologiques graves ont été très rarement rapportés.

Les effets indésirables doivent être déclarés au réseau national des trente et un Centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV) dont les coordonnées figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les vaccins contre la varicelle sont contre-indiqués dans les cas suivants :

- antécédents d'hypersensibilité à un vaccin contre la varicelle, à l'un des excipients, aux substances présentes à l'état de traces telles la néomycine ou la gélatine ;
- troubles de la coagulation, leucémie, lymphomes de tout type ou tout autre néoplasme malin touchant le système lymphatique et sanguin ;
- chez les sujets recevant un traitement immunosuppresseur (y compris de fortes doses de corticostéroïdes) ;
- chez les sujets présentant un déficit de l'immunité cellulaire ou humorale (primaire ou acquise), y compris l'hypogammaglobulinémie, et les sujets atteints du sida ou présentant des symptômes d'infection par le VIH, ou étant à un stade 2 ou plus de la classification des CDC, ou dont le taux de lymphocytes T CD4 + est supérieur à 25 % ;
- chez les sujets ayant des antécédents familiaux de déficit immunitaire héréditaire ou congénital, à moins que l'immunocompétence du sujet à vacciner ne soit démontrée ;
- tuberculose active non traitée ;
- toute maladie avec une fièvre supérieure à 38,5 °C ; une température inférieure ne constitue pas en elle-même une contre-indication à la vaccination ;
- grossesse.

Effacité

L'enfant en bonne santé âgé de 12 mois à 12 ans présente un taux de séroconversion d'au moins 95 % après une seule dose. Le niveau d'efficacité nécessaire pour prévenir l'infection serait d'au moins 85 %, et pour prévenir les infections sévères d'au moins 95 %. La présence d'anticorps circulants persiste pendant au moins sept ans.

L'adolescent de 13 ans et plus et l'adulte nécessitent deux injections à au moins un mois d'intervalle, ce qui permet d'obtenir une séroconversion chez 90 % des vaccinés.

Chez l'adulte et l'enfant dont l'immunité est normale, la réponse sérologique est excellente d'après plusieurs essais cliniques : 97 à 100 % au 40^e jour.

Dans trois comtés des États-Unis, le nombre de cas de varicelle vérifiés en population générale a diminué respectivement de 71 %, 84 % et 79 % entre 1995, date de mise sur le marché du vaccin, et 2000. En l'an 2000 et dans ces trois comtés, le taux de couverture vaccinale est respectivement, chez les enfants âgés de 19 à 35 mois, de 82,1 %, 73,6 % et 83,8 %.

Bibliographie

- **Onzième conférence de consensus en thérapeutique anti-infectieuse. Prise en charge des infections à VZV. Texte court 25 mars 1998.**
Med Mal Infect 1998 ; 28, suppl. avril.
- Bonmarin I, Ndiaye B, Seringe E, Lévy-Bruhl D.
Epidémiologie de la varicelle en France.
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 8 : 30-2.
- Cristofani LM, Weinberg A, Peixoto V *et al.*
Administration of live attenuated varicella vaccine to children with cancer before starting chemotherapy.
Vaccine 1991 ; 9 : 873-6.
- Denis F, Bonmarin I, Lévy-Bruhl D.
La vaccination contre la varicelle.
Rev Prat (Médecine Générale) 2004 ; 18 : 1181-4.
- Lévy-Bruhl D.
Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle ? De la difficulté de la décision vaccinale.
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 8 : 29.
- Seward JF, Watson BW, Peterson CL, *et al.*
Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000.
JAMA 2002 ; 287 : 606-11.
- Takahashi M, Otsuka T, Okuno Y, *et al.*
Live attenuated varicella vaccine used to prevent the spread of varicella in hospital.
Lancet 1974 ; 2 : 1288-90.
- Tsolia M, Gershon A, Steinberg S, Gelb L.
Live attenuated varicella vaccine.
J Pediatr 1990 ; 116 ; : 184-9.
- Whitley RJ.
Changing dynamics of varicella-zoster virus infections in the 21st century: The impact of vaccination.
J Infect Dis 2005 ; 191 : 2002-7.

Perspectives vaccinales

Les réflexions actuelles portent sur les schémas vaccinaux et l'éventuelle introduction, dans les années à venir, de nouveaux vaccins dans le calendrier vaccinal.

MODIFICATIONS ÉVENTUELLES DES SCHÉMAS VACCINAUX

La place de certains vaccins dans les schémas vaccinaux recommandés par le calendrier vaccinal 2005 pourrait être revue prochainement, parce que l'épidémiologie de la maladie s'est modifiée (BCG, grippe, pneumocoque), ou parce qu'une forme de vaccin combiné contre la varicelle, la rougeole, les oreillons et la rubéole sera autorisée.

BCG

Perspective de nouveaux vaccins

L'expertise collective de l'Inserm, « Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie » (novembre 2004), rend compte d'une accélération de la recherche de nouveaux vaccins contre la tuberculose ces dix dernières années. Cette recherche semble s'orienter vers le renforcement de l'efficacité du BCG actuel et l'induction de nouvelles réponses immunitaires. La vaccination classique par le BCG pourra être maintenue pour éviter les cas graves de maladie tuberculeuse de l'enfant, telles les méningites et les miliaires. Pour

les populations qui ne sont pas vaccinées par le BCG, une vaccination directe par des virus recombinants ou des protéines recombinantes pourrait être envisagée.

Perspective d'évolution de la politique vaccinale

Un avis du Comité technique des vaccinations (CTV) et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) de septembre 2005 s'appuyant sur les résultats de l'expertise collective de l'Inserm recommande, à terme, l'arrêt de la vaccination généralisée par le BCG et une vaccination ciblée pour les enfants à risque de tuberculose. Cette recommandation, assujettie à l'élaboration d'un plan de lutte contre la tuberculose, ne pourra être appliquée qu'au terme de la mise en place des mesures préconisées par ce plan et d'une modification de la législation.

Arrêt de la multipuncture et changement de la souche vaccinale

La décision du laboratoire producteur du vaccin BCG par multipuncture d'arrêter sa commercialisation oblige, de fait, à vacciner par la technique de l'injection intradermique la population soumise à l'obligation vaccinale par le BCG. De plus, la souche de BCG SSI est désormais utilisée. Ce changement des pratiques est intervenu dès le 1^{er} janvier 2006. Une circulaire DGS a été envoyée en octobre 2005 (voir *Annexe 11C*) aux services déconcentrés du ministère en charge de la santé pour favoriser des actions visant à informer et former les médecins et/ou sages-femmes confrontés à cette nouvelle technique, qui expose de fait à des effets indésirables plus nombreux.

Période intermédiaire

Le CTV et le CSHPF recommandent, pendant la période intermédiaire nécessaire à la mise en place de ces mesures renforcées de lutte contre la tuberculose, et avant que l'abrogation de l'obligation vaccinale ne soit effective, que la vaccination BCG par voie intradermique soit réalisée chez les enfants à risque élevé de tuberculose dans les premières semaines de la vie et qu'elle soit, lorsque cela est possible, retardée au-delà de l'âge de 6 mois chez les enfants à faible risque. En cas de doute sur une contamination mère-enfant par le VIH, la vaccination sera suspendue tant que la preuve de l'absence d'infection de l'enfant par le VIH n'aura pas été faite.

Vaccination contre la grippe

La question de la vaccination de l'enfant se pose.

Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué

La question se pose de savoir si l'indication actuelle de la vaccination pneumococcique par le vaccin heptavalent conjugué aux seuls enfants à risque doit être maintenue, ou s'il faut prévoir son élargissement à tous les enfants de moins de 2 ans. Un groupe d'experts issu du Comité technique des vaccina-

tions doit répondre prochainement à cette question, et les recommandations qui en résulteront figureront dans le calendrier vaccinal 2006.

Vaccination contre la varicelle et le zona

- La mise à disposition prochaine d'un vaccin combiné rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, ainsi que les résultats attendus de plusieurs études en cours, sont pris en compte dans la réflexion actuelle portant sur l'élargissement ou non des indications de vaccination (femmes en âge de procréer, vaccination systématique des nourrissons...) et sur la recommandation d'une éventuelle deuxième injection chez les moins de 12 ans.
- Un vaccin visant à prévenir le zona chez les adultes doit prochainement être enregistré.

UN CAS PARTICULIER : LA VACCINATION CONTRE LA VARIOLE

L'éradication totale de la variole a été officiellement déclarée par l'OMS lors de la 33^e Assemblée mondiale de la santé en 1980.

En France, la vaccination contre la variole a été obligatoire jusqu'en 1979. À cette date, il a été décidé de ne plus imposer de primovaccination contre la variole (loi 79-520 du 2 juillet 1979), puis, en 1984, de suspendre l'obligation vaccinale (loi 84-404 du 30 mai 1984), soit sept ans après la survenue du dernier cas de variole naturelle recensé dans le monde (1977 en Somalie) et alors que tous les pays adhérant à l'OMS décidaient également d'arrêter la vaccination systématique contre cette maladie. Depuis, la vaccination varioleuse n'est plus justifiée, puisque la maladie a été éradiquée et que le virus ne circule plus.

Il est cependant possible, bien qu'aucune information concrète ne vienne officiellement confirmer ce risque, que des virus aient été conservés ou obtenus de façon illégale, et la survenue actuelle d'un cas (hors contamination de laboratoire dans l'un des laboratoires conservant des souches de virus) ne pourrait qu'être liée à une action délibérée.

Afin de faire face à cette éventualité, la France, à l'instar d'autres pays confrontés au même problème, a conçu un Plan national de réponse à une menace de variole, qui détermine les mesures à prendre en cas de réapparition de la maladie.

La stratégie adoptée par la France repose, comme dans la plupart des autres pays dotés d'un plan, sur la mise en œuvre simultanée, lors de la découverte d'un ou de plusieurs cas de variole, de mesures de confinement associées à la vaccination « en anneau » autour d'un ou de plusieurs cas, ainsi qu'à la vaccination « graduée » de certaines catégories de personnes. Cette stratégie pourrait aller jusqu'à la vaccination de l'ensemble de la population résidant en France, si cela s'avérait nécessaire. La France dispose en effet de stocks de vaccins contre la variole suffisants pour couvrir l'ensemble de sa population.

Les vaccins constituant les stocks français sont de deux origines distinctes, soit qu'ils aient été produits avant les années quatre-vingt (ces vaccins ont été contrôlés par l'Agence française de sécurité des produits de santé ; ils sont très stables et présentent les mêmes caractéristiques qu'à l'époque de leur fabrication), soit qu'ils aient été fabriqués récemment. Cependant, les deux types de vaccins proviennent de la même souche historique Elstree ou Lister.

Pour plus d'information, le Plan national de réponse à une menace de variole est consultable sur le site du ministère, à la rubrique « Biotox ».

Actuellement, le vaccin variolique n'est pas mis à la disposition du public. En dehors d'une situation liée à un accident ou un attentat, c'est toujours la législation de 1984 qui s'applique, et la vaccination contre la variole n'a pas lieu d'être.

NOUVEAUX VACCINS PROCHAINEMENT SUR LE MARCHÉ

Vaccin contre les infections à papillomavirus

Le cancer du col de l'utérus est la cause majeure de décès chez les femmes dans les pays en développement. On estime qu'il y a environ 500 000 nouveaux cas par an, entraînant près de 239 000 décès chaque année, dont 80 % dans les pays en développement. En France, ce cancer est à l'origine de mille décès par an. Plus de 99 % des cancers du col sont associés à une infection génitale par un papillomavirus humain (HPV) ; cette infection virale, la plus fréquente des voies génitales dans le monde, touche un nombre de personnes estimé à 660 millions. Il existe plus de cent génotypes de HPV séquencés. La cancérogénicité des types 16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 et 66 (« types à haut risque »), susceptibles d'être à l'origine d'un cancer de la sphère anogénitale, est avérée. Dans l'épithélioma spinocellulaire du col, les génotypes les plus fréquents sont les types 16 et 18, qui représentent à eux deux environ 73,5 % des papillomavirus impliqués dans les cancers du col en Asie, 65 % en Afrique ainsi qu'en Amérique centrale et du Sud, et 70 % en Europe et aux États-Unis. Parmi les génotypes les plus fréquents du cancer du col viennent ensuite les types 31, 33, 45, 52 et 58, avec quelques variations régionales de leur importance relative.

L'incidence maximale des infections à HPV s'observe dans les classes d'âge correspondant à l'adolescence et à la jeune femme de moins de 25 ans. Si l'infection à HPV guérit en général spontanément, elle peut induire des lésions cervicales précancéreuses, lesquelles, en l'absence de traitement, peuvent évoluer vers un cancer du col en deux à trois décennies. Les pays industrialisés ont abaissé considérablement le nombre de décès par cancer du col grâce à des programmes de dépistage cytologique qui permettent de détecter et de traiter précocement les lésions précancéreuses.

Les vaccins contre les infections à HPV pourraient être un moyen complémentaire pour réduire à long terme l'incidence du cancer du col, mais ils ne sauraient se substituer au dépistage par frottis.

Les vaccins expérimentaux sont constitués par des pseudo-particules virales recombinantes dépourvues d'ADN, synthétisées par auto-assemblage de protéines L1, L1 étant une protéine majeure de capsid. Deux vaccins anti-HPV expérimentaux sont en cours d'essais en phase III dans des essais multicentriques de grande ampleur pour évaluer leur efficacité vis-à-vis des lésions cervicales précancéreuses de grade modéré et de haut grade chez des femmes de 15 à 25 ans. Ces deux vaccins comportent les types 16 et 18, soit seuls (GlaxoSmithKline), soit incluant également les types 6 et 11 responsables de plus de 90 % des condylomes (Merck/APMSD). Trois doses sont administrées à 0,1 et 6 mois ou 0,2 et 6 mois.

D'autres essais sont en cours chez les femmes de 24 à 45 ans, ainsi que dans les classes d'âge plus jeunes, dès l'âge de 9 ans.

En prévision de la délivrance d'autorisation de mise sur le marché de vaccins HPV, la revue des données disponibles et les travaux sur l'efficacité, l'acceptabilité et le coût/efficacité des vaccins anti-HPV, ainsi que la possibilité d'intégrer la vaccination anti-HPV aux programmes de vaccination et de santé publique sont en cours.

À noter que des vaccins curatifs contre les papillomavirus impliqués dans les cancers du col, mais utilisant d'autres antigènes (E6, E7) impliqués dans la transformation, sont à l'étude.

Vaccin contre les infections à rotavirus

Le rotavirus est la principale cause de diarrhée de l'enfant : l'OMS estime la mortalité due au rotavirus à 700 000 morts par an, presque uniquement dans les pays en développement et chez les enfants de moins de 5 ans. Dans les pays développés où l'accès aux soins est facile et les conditions d'hygiène meilleures, la mortalité est très faible, mais les diarrhées aiguës de l'enfant constituent la première ou la deuxième cause d'admission dans les services de pédiatrie selon les saisons, avec le rotavirus comme cause principale.

En France, la morbidité, la mortalité et les coûts engendrés par l'infection à rotavirus ont été récemment déterminés à l'aide d'un modèle de Markov. L'infection à rotavirus serait responsable de 300 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans, dont 160 000 diarrhées sévères. Le nombre annuel de décès par ces infections est estimé à une dizaine. L'infection à rotavirus serait à l'origine de 138 000 consultations en ville, dont 112 000 chez un médecin généraliste et 26 000 chez un pédiatre. Le nombre annuel d'hospitalisations lié à ces infections est estimé à 18 000.

Parmi les rotavirus humains, on distingue une dizaine de génotypes (notés G1, G2, etc.). Les souches les plus fréquentes appartiennent aux génotypes G1, G2, G3 et G4, mais les génotypes G8 et G9 sont émergents en Europe.

Un premier vaccin antirotavirus a été commercialisé aux États-Unis en 1999. Il était efficace, mais il a été rapidement retiré du marché en raison de risques d'invagination intestinale aiguë.

D'autres vaccins sont en cours de développement, ce sont des vaccins vivants :

- Rotarix®, de GlaxoSmithKline Biologicals : vaccin monovalent à rotavirus humain sérotype P1A [8], G1 ;
- Rota Teq®, de Merck & Co : vaccin pentavalent bovin et humain comprenant les types G1, G2, G3, G4 et P1A [8], G1.

L'un et l'autre vaccins ont fait l'objet d'études chez 60 000 enfants. Les premiers résultats montrent qu'ils seraient efficaces pour prévenir les gastro-entérites les plus graves dues au rotavirus, en particulier de sérotype G1.

La confirmation de l'innocuité des deux vaccins devra faire l'objet d'une évaluation postmarketing attentive.

Bibliographie

- **Consultation OMS sur les vaccins anti-papillomavirus humain.**
Releve Epidemiol Hebd 2005 ; 80 : 299-302.
 - Cunliffe NA, Nakagomi O.
A critical time for rotavirus vaccines : a review.
Expert Rev Vaccines 2005 ; 4 : 521-32.
 - Hantz S, Alain S, Denis F.
Vaccins anti-papillomavirus du col de l'utérus : avancées et perspectives.
Presse Med 2005 ; 34 : 745-53.
 - Melliez H, Bøelle PY, Baron S, Mouton Y, Yasdanpanah Y.
Mortalité, morbidité et coût des infections à rotavirus en France.
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 175-6.
 - Moulin F, Marc E, Lorrot M, Coquery S, Sauvé-Martin H, Ravilly S *et al.*
Hospitalisations pour gastro-entérites aiguës communautaires à rotavirus : une enquête de 4 ans.
Arch Pediatr 2002 ; 9 : 255-61.
-



ANNEXES

- 301 | Annexe 1. Composition du Comité technique des vaccinations
- 303 | Annexe 2. Vaccins disponibles en France
- 306 | Annexe 3. Cadre de l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux
- 308 | Annexe 4. Centres nationaux de référence
- 315 | Annexe 5. Centres régionaux de pharmacovigilance
- 318 | Annexe 6. Formulaire de « Déclaration d'effet indésirable »
- 320 | Annexe 7. Composition des vaccins D, T, C, Polio, Hib, HB
- 322 | Annexe 8. Centres de vaccination anti-amarile
- 332 | Annexe 9. Centres de vaccination antirabique
- 341 | Annexe 10. Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole
- 348 | Annexe 11. Textes officiels relatifs à la vaccination contre la tuberculose
- 356 | Annexe 12. Les sites utiles sur la vaccination

ANNEXE 1

Composition du Comité technique des vaccinations

Arrêté du 15 septembre 2005, modifiant l'arrêté du 25 septembre 2002

Par arrêté du ministre de la Santé, de la Famille et des Personnes handicapées en date du 25 septembre 2002, sont nommés membres du Comité technique des vaccinations, pour la durée du mandat du Conseil supérieur d'hygiène publique de France :

- M^{me} Dominique Abiteboul**, médecin du travail, hôpital Bichat
- M. Jean-Michel Alonso**, bactériologiste, Institut Pasteur
- M^{me} Brigitte Autran**, immunologiste, hôpital Pitié-Salpêtrière
- M. Jean Beytout**, infectiologue, Hôtel-Dieu, Clermont-Ferrand
- M^{me} Jeannine Cuesta**, médecin de santé publique de protection maternelle et infantile
- M. François Denis**, bactériologiste-virologue, hôpital Dupuytren, Limoges
- M. Joël Gaudelus**, pédiatre, hôpital Jean-Verdier, Bondy
- M. Jean-Marc Garnier**, pédiatre, hôpital Nord, Marseille
- M^{me} Nicole Guérin**, pédiatre
- M. Didier Guillemot**, épidémiologiste, Institut Pasteur
- M. Nicholas Moore**, pharmaco-épidémiologiste, hôpital Carreire-Pellegrin, Bordeaux
- M^{me} Catherine Olivier**, pédiatre, hôpital Louis-Mourier, Colombes
- M. Christian Perronne**, infectiologue, hôpital Raymond-Poincaré, Garches
- M. Michel Rosenheim**, médecin de santé publique, épidémiologiste, hôpital Pitié-Salpêtrière
- M. Jérôme Sclafer**, médecin généraliste
- M. Pierre Veyssier**, médecine interne, hôpital de Compiègne

Le Comité technique des vaccinations est présidé par M. Christian Perronne, président de la section des maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, et, en cas d'empêchement, par M. François Denis.

Membres à titre consultatif

Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant

Le directeur général de l'Institut de veille sanitaire ou son représentant

Le directeur de la Direction de la sécurité sociale ou son représentant

Le directeur général de l'Institut de prévention et d'éducation pour la santé ou son représentant

Le directeur des Relations du travail ou son représentant

Invités permanents

Un représentant du ministère de la Défense

Un représentant du ministère de l'Éducation nationale

Un représentant de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

M. Philippe Reinert, pédiatre, hôpital intercommunal de Créteil

M. Édouard Bingen, microbiologiste, hôpital Robert-Debré

M. Benoît Dervaux, Centre national de la recherche scientifique, Lille

M. Didier Torny, sociologue, Cermes (Centre de recherche médecine, sciences, santé et société), Paris

Coordination, animation, secrétariat

Direction générale de la santé, Sous-Direction des pathologies et de la santé, Bureau des maladies infectieuses et de la politique vaccinale

ANNEXE 2

Vaccins disponibles en France

Les vaccins viraux

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
Vaccins à virus vivants atténués		
Vaccin contre la fièvre jaune	Stamaril®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre la rougeole	Rouvax®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre la rubéole	Rudivax®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccins contre la varicelle	Varivax® Varilrix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
Vaccins à virus tués ou inactivés		
Vaccin injectable contre la poliomyélite (Salk)	Imovax Polio®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccins contre la grippe	Agrippal® Fluarix® Fluvirine® Immugrip® Influvac® Mutagrip® Previgrip® Vaxigrip® Vaxigrip Enfants® Gripguard®	Socopharm GlaxoSmithKline Socopharm Pierre Fabre Médicament Solvay-Pharma Sanofi Pasteur MSD SNC Socopharm Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC Socopharm
Vaccin contre la rage	Vaccin rabique Pasteur®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccins contre l'hépatite A	Avaxim® Adultes Havrix® 1440 U/1 ml Adultes Havrix® 720 U/0,5 ml Nourrissons et enfants	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline GlaxoSmithKline
Vaccins contre l'hépatite B	Engerix B® Adultes 20 µg/1 ml Engerix B® Enfants et nourrissons 10 µg/0,5 ml HB Vax Pro® 40 µg/1 ml HB Vax Pro® 10 µg/1 ml HB Vax Pro® 5 µg/0,5 ml Vaccin Genhevac B Pasteur® 20 µg/0,5 ml Fendrix® 20 µg/0,5 ml	GlaxoSmithKline GlaxoSmithKline Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
Vaccin contre l'encéphalite japonaise	Jevax®*	Sanofi Pasteur MSD SNC

*ATU nominative.

Les vaccins polysidiques

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
Vaccin contre les infections à méningocoques des sérogroupe A et C	Vaccin méningococcique A + C polysidique ®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre les infections à méningocoques des sérogroupe A, C, Y, W135	Menomune®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccins contre les infections à méningocoques du sérogroupe C conjugué	Méningitec® Méninvact® Menjugate® Neisvac®	Wyeth Lederle Sanofi Pasteur MSD SNC Socopharm Baxter
Vaccin contre les infections à pneumocoques (23 valences)	Pneumo 23®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre les infections à pneumocoques (7 valences) conjugué	Prevenar®	Wyeth Lederle
Vaccins contre la fièvre typhoïde	Typhim Vi® Typherix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
Vaccins contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué	Act-Hib® Hiberix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline

Les vaccins combinés

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
Vaccins à virus vivants atténués combinés		
Vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole	ROR Vax® Priorix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
Vaccins inactivés ou tués ± anatoxines ± vaccins polysidiques		
2 valences		
Vaccin contre la grippe et le tétanos	Tétagrip®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccins contre les hépatites A et B	Twinrix® Adultes Twinrix® Enfants	GlaxoSmithKline GlaxoSmithKline
Vaccin contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde	Tyavax®	Sanofi Pasteur MSD SNC
3 valences		
Vaccins contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite	DTPolio® Revaxis®	Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC
4 valences		
Vaccins adsorbés contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et vaccin coquelucheux acellulaire	Infanrix Tetra® Tetravac acellulaire® Repevax® Boostrixtetra®	GlaxoSmithKline Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
5 valences		
Vaccins contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugués, coquelucheux acellulaire et contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite	Infanrix Quinta® Pentavac®	GlaxoSmithKline Sanofi Pasteur MSD SNC
6 valences		
Vaccin contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué, coquelucheux acellulaire, contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l'hépatite B	Infanrix Hexa®	GlaxoSmithKline

Les vaccins bactériens

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
Vaccin vivant atténué		
Vaccin contre la tuberculose	Vaccin BCG SSI® intradermique	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccins inactivés ou tués		
Vaccin contre la leptospirose	Spirolept®	Théa
Vaccin contre le choléra	Dukoral®	SBL Vaccins AB
Anatoxine		
Anatoxine tétanique	Vaccin tétanique Pasteur®	Sanofi Pasteur MSD SNC

ANNEXE 3

Cadre de l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux

Dispositions réglementaires

L'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux (Dasri) est réglementée par le décret 97-1048 du 6 novembre 1997, qui a introduit une nouvelle section dans le code de la santé publique (articles R. 1335-1 à R. 1335-14). Ce décret donne notamment les définitions des déchets d'activités de soins, des déchets d'activités de soins à risques infectieux et des déchets assimilés aux Dasri ; il précise la responsabilité du producteur (établissements de santé, professionnels libéraux, patients en autotraitement) ; impose les deux filières d'élimination pour les Dasri : soit incinération, soit prétraitement par désinfection (pour ensuite suivre la filière des ordures ménagères, à l'exclusion du compostage).

Deux arrêtés d'application sont parus le 7 septembre 1999 et concernent les modalités d'entreposage des Dasri et le contrôle des filières d'élimination des Dasri. Le premier, dit **arrêté « entreposage »**, impose en particulier des délais¹ à respecter entre production des déchets et élimination, ainsi que les caractéristiques des locaux d'entreposage² ; il interdit la congélation des Dasri ainsi que leur compactage (ou toute autre technique de réduction de volume). Le second, dit **arrêté « contrôle des filières »**, donne des obligations afin d'assurer une traçabilité correcte : convention entre producteur et prestataire de services, bordereaux de suivi.

Un arrêté d'application en date du 24 novembre 2003 définit les conditions d'**emballage** des Dasri. Il impose notamment l'utilisation de boîtes et minicollecteurs pour déchets

1. 72 heures si la production de Dasri est supérieure à 100 kg par semaine, 7 jours si la production est comprise entre 5 kg par mois et 100 kg par semaine, et 3 mois si elle est inférieure à 5 kg par mois.

2. Des prescriptions techniques sont définies à l'article 7 de l'arrêté pour les locaux des producteurs au-dessus de 5 kg par mois et pour les installations de regroupement. Pour les producteurs produisant moins de 5 kg par mois, les déchets doivent être entreposés à l'écart de sources de chaleur.

perforants respectant les exigences de la norme NF X 30-500, qui a fixé des critères très exigeants de résistance à la perforation.

Un dernier arrêté d'application, en cours d'élaboration, doit fixer la procédure de validation des appareils de prétraitement par désinfection.

Enfin, un arrêté encadrant l'incinération des Dasri a été pris par le ministre de l'Écologie et du Développement durable le 20 septembre 2002. Il s'agit de l'arrêté du 20 septembre 2002 relatif aux installations d'incinération et de co-incinération de déchets non dangereux et aux installations incinérant des déchets d'activités de soins à risques infectieux. Cet arrêté abroge les deux arrêtés précédents du 23 août 1989 et du 25 janvier 1991, à compter du 28 décembre 2005.

Dispositions normatives

Trois normes ont été élaborées par l'Afnor afin de renforcer les critères de sécurité des emballages des Dasri. Elles concernent les boîtes et minicollecteurs pour déchets perforants (norme NF X 30-500, décembre 1999), les sacs pour déchets mous (norme NF X 30-501, février 2001) et les fûts et jerricanes (norme NF X 30-505, décembre 2004).

Les normes suivantes relatives aux Dasri ont également été publiées : la norme NF X 30-510 est relative à la terminologie des déchets d'activités de soins (octobre 2003) et la norme NF X 30-503 est relative à la réduction des risques microbiologiques et mécaniques par les appareils de prétraitement par désinfection des déchets d'activités de soins à risques infectieux (juin 2004).

De plus, afin de maintenir la conformité des produits fabriqués au modèle ayant obtenu la conformité à la norme NF X 30-500, un marquage NF 302 applicable aux emballages pour déchets d'activités de soins perforants a été mis en place par le Laboratoire national d'essais (LNE). Il s'agit d'éviter qu'une dérive, lors de la fabrication des produits en série, ne conduise à la mise à disposition de produits différents du modèle ayant obtenu l'attestation de conformité. Les fabricants titulaires de la marque NF sont soumis à une surveillance continue de leur production. Ce contrôle effectué par le LNE comprend : le contrôle en usine (audit qualité du fabricant et vérifications de la mise en œuvre correcte des essais), les prélèvements en usine et essais réguliers de conformité aux normes, le système de sanctions allant jusqu'au retrait du droit d'usage de la marque en cas de dérive de la fabrication.

Recommandations

Suite à la publication de l'arrêté du 24 novembre 2003 relatif aux emballages des Dasri, la circulaire DHOS/E4/DGS/SD7B/DRT/CT2/2005/34 du 11 janvier 2005 relative au conditionnement des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés apporte des précisions sur les emballages des Dasri et assimilés, et notamment sur les critères de sécurité et les précautions d'utilisation des boîtes et des minicollecteurs pour déchets perforants.

Un guide technique sur l'élimination des déchets d'activités de soins à risques a été édité en 1998 et réactualisé en 1999 par le ministère chargé de la santé, afin d'aider les professionnels concernés à maîtriser l'intégralité de la filière d'élimination de ces déchets. Ce guide s'adresse spécifiquement aux établissements de santé. Il présente le cadre réglementaire et donne des orientations en matière d'organisation pour chaque étape du circuit d'élimination des déchets (depuis la production jusqu'à la destruction).

L'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) a édité en juin 2004 un guide technique.

ANNEXE 4

Centres nationaux de référence

(CNR 2006-2009)*

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Agents transmissibles non conventionnels (ATNC)	Centre hospitalier Pitié-Salpêtrière Service d'anatomie pathologique- neurologie 47/83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13	Pr Jean-Jacques Hauw Tél. : 01 42 16 18 80 Fax : 01 42 16 18 99 jean-jacques.hauw@psl.aphp.fr
CNR Agents transmissibles non conventionnels (ATNC) – Laboratoire associé	Hôpital Lariboisière Service de biochimie et de biologie moléculaire 2, rue Ambroise-Paré 75475 Paris cedex 10	Pr Jean-Louis Laplanche Tél. : 01 49 95 64 34 Fax : 01 49 95 84 77 jean-louis.laplanche@lrb.aphp.fr
CNR Agents transmissibles non conventionnels (ATNC) – Laboratoire associé	Commissariat à l'énergie atomique – GIDTIP Direction des sciences du vivant 18, route du Panorama – BP6 Département Recherche médicale 92265 Fontenay-aux-Roses	Dr Jean-Philippe Deslys Tél. : 01 46 54 81 22 Fax : 01 46 54 77 26 jpdeslys@cea.fr
CNR Agents transmissibles non conventionnels (ATNC) – Laboratoire associé	Inserm – Hôpital de La Salpêtrière Équipe Avenir des maladies humaines à prions IFR des neurosciences 47, boulevard de l'Hôpital 75013 Paris	Dr Stéphane Haik Tél. : 01 42 16 18 81 Fax : 01 44 23 98 28 haik@chups.jussieu.fr
CNR Arbovirus	Centre de recherche Mérieux-Pasteur Unité de biologie des infections virales émergentes 21, avenue Tony-Garnier 69365 Lyon cedex 7	Dr Hervé Zeller Tél. : 04 37 28 24 21 Fax : 04 37 28 24 40 zeller@cervi-lyon.inserm.fr
CNR Arbovirus – Laboratoire associé	Service de santé des Armées Laboratoire de diagnostic des arbovirus IMTSSA – Le Pharo – BP 46 13998 Marseille Armées	Pr H. Tolou Tél. : 04 91 15 01 18 Fax : 04 91 15 01 72 imtssa.vro@wanadoo.fr

* Cette liste est parue dans le Journal officiel n° 5 du 6 janvier 2006.

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Arbovirus (dengue, fièvre jaune) et virus <i>Influenzae</i> dans la région Antilles-Guyane	Institut Pasteur de la Guyane Laboratoire de virologie 23, avenue Louis-Pasteur – BP 6010 97306 Cayenne cedex	Dr Jacques Morvan Tél. : 05 94 29 26 01 ou 05 94 29 28 42 Fax : 05 94 30 9416 jmorvan@pasteur-cayenne.fr
CNR Bactéries anaérobies et botulisme	Institut Pasteur Unité Bactéries anaérobies et toxines 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Michel R. Popoff Tél. : 01 40 61 34 47 Fax : 01 40 61 31 23 mpopoff@pasteur.fr
CNR <i>Borrelia</i>	Institut Pasteur Laboratoire des spirochètes 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Danièle Postic Tél. : 01 45 68 83 67 ou 01 45 68 83 37 Fax : 01 40 61 30 01 dpostic@pasteur.fr
CNR <i>Borrelia</i> – Laboratoire associé	Faculté de médecine Institut de bactériologie 3, rue Koeberlé 67000 Strasbourg	Pr Benoît Jaulhac Tél. : 03 90 24 37 80 ou 03 90 24 37 90 Fax : 03 88 25 1113 benoit.jaulhac@medecine.u-strasbg.fr
CNR <i>Brucella</i>	Afssa Unité Zoonoses bactériennes 23, avenue du Général-de-Gaulle – BP 67 94706 Maisons-Alfort cedex	Dr Bruno Garin-Bastuji Tél. : 01 49 77 13 23 Fax : 01 49 77 13 44 b.garin-bastuji@afssa.fr
CNR <i>Brucella</i> – Laboratoire associé	CHU de Grenoble Laboratoire de bactériologie BP 217 38043 Grenoble cedex 09	Pr Max Maurin Tél. : 04 76 76 54 79 Fax : 04 76 76 59 12 mmaurin@chu-grenoble.fr
CNR <i>Campylobacter</i> et <i>Helicobacter</i>	Université Victor-Segalen Bordeaux-2 EA 516 Bactériologie et épidémiologie des infections digestives 146, rue Léo-Saignat – BP 76 33076 Bordeaux cedex	Pr Francis Megraud Tél. : 05 56 79 59 10 Fax : 05 56 79 60 18 francis.megraud@chu-bordeaux.fr
CNR Charbon	Institut Pasteur Unité des toxines et pathogénie bactérienne 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Michèle Mock Tél. : 01 45 68 83 12 ou 01 40 61 30 35 Fax : 01 45 68 89 54 cnr.charbon@pasteur.fr
CNR Charbon – Laboratoire associé	Afssa Laboratoire Lerpaz Unité Zoonoses bactériennes 22, rue Pierre-Curie – BP 67 94703 Maisons-Alfort cedex	Mme Josée Vaissaire Tél. : 01 49 77 13 24 Fax : 01 43 68 97 62 jvaissaire@afssa.fr
CNR <i>Chlamydiae</i>	Faculté de médecine Hyacinthe-Vincent Laboratoire de bactériologie 146, rue Léo-Saignat 33076 Bordeaux cedex	Dr Bertille de Barbeyrac Tél. : 05 56 79 56 67 Fax : 05 56 79 56 11 bertille.de.barbeyrac@u-bordeaux2.fr
CNR Coqueluche et autres bordetelloses	Institut Pasteur Unité de la prévention et des thérapies moléculaires des maladies humaines 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Nicole Guiso Tél. : 01 45 68 80 05 ou 01 45 68 83 34 Fax : 01 40 61 35 33 cnr-bordetella-coqueluche@pasteur.fr
CNR Corynebactéries toxigènes	Institut Pasteur Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Pr Patrick Grimont Tél. : 01 45 68 83 44 ou 01 45 68 87 39 Fax : 01 45 68 88 37 coryne@pasteur.fr
CNR Cytomégalo virus	Hôpital universitaire Dupuytren Laboratoire de bactériologie Équipe d'accueil MENRT 3175 2, avenue Martin-Luther-King 87042 Limoges cedex	DR Sophie Alain Tél. : 05 55 05 61 66 Fax : 05 55 05 67 22 sophie.alain@unilim.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Cytomégalo­virus - Laboratoire associé	Hôpital Lariboisière Service de bactériologie-virologie- hygiène 2, rue Ambroise-Paré 75475 Paris cedex 10	Dr Marie-Christine Mazoner Tél. : 01 49 95 65 47 Fax : 01 49 95 85 37 marie-christine.mazoner@lrp.aphp.fr
CNR Cytomégalo­virus - Laboratoire associé	Hôpital Necker - Enfants malades Service de bactériologie-virologie- hygiène 149, rue de Sèvres - Université Paris-V 75743 Paris cedex 15	Dr Marianne Leruez-Ville Tél. : 01 44 49 49 62 Fax : 01 44 49 49 60 marianne.leruez@nck.aphp.fr
CNR Entérovirus	Laboratoire de virologie Domaine Rockefeller 69373 Lyon cedex 08	Pr Bruno Lina Tél. : 04 78 77 70 29 Fax : 04 78 01 48 87 lina@univ-lyon1.fr
CNR <i>Escherichia coli</i> et shigelles	Institut Pasteur Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Françoise Grimont Dr François-Xavier Weill Tél. : 01 45 68 83 40 ou 01 45 68 87 39 Fax : 01 45 68 88 37 colishig@pasteur.fr
CNR <i>Escherichia coli</i> et shigelles - Laboratoire associé	Hôpital Robert-Debré Service de microbiologie 48, boulevard Serrurier 75019 Paris	Pr Édouard Bingen Tél. : 01 40 03 23 40 Fax : 01 40 03 24 50 edouard.bingen@rdb.aphp.fr
CNR Fièvres hémorragiques virales	Institut Pasteur Unité de biologie des infections virales émergentes 21, avenue Tony-Garnier 69365 Lyon cedex 7	Dr Hervé Zeller Tél. : 04 37 28 24 21 ou 04 37 28 24 40 Fax : 04 37 28 24 51 zeller@cervi-lyon.inserm.fr
CNR <i>Francisella tularensis</i>	CHU de Grenoble Service de bactériologie et virologie BP 217 - 38043 Grenoble cedex	Pr Max Maurin Tél. : 04 76 76 54 79 Fax : 04 76 76 59 12 mmaurin@chu-grenoble.fr
CNR Gonocoques	Institut Alfred-Fournier 25, boulevard Saint-Jacques 75014 Paris	Dr Patrice Sednaoui Tél. : 01 40 78 26 70 Fax : 01 40 78 26 27 patrice.sednaoui@institutfournier.org
CNR <i>Haemophilus influenzae</i>	Hôpital Purpan - TSA 40031 Laboratoire de microbiologie 31059 Toulouse cedex 9	Pr Henri Dabernat Tél. : 05 61 77 21 22 Fax : 05 61 77 23 33 dabernat.h@chu-toulouse.fr
CNR <i>Legionella</i>	Inserm O230 - Laboratoire de microbiologie Université Claude-Bernard Lyon-I Faculté RTH Laennec Rue Guillaume-Paradin 69372 Lyon cedex 08	Pr Jérôme Étienne Tél. : 04 78 77 86 57 ou 04 72 11 05 94 Fax : 04 78 77 86 58 jetienne@univ-lyon1.fr
CNR <i>Leishmania</i>	Laboratoire de parasitologie 163, rue Auguste-Broussonet 34090 Montpellier	Pr Jean-Pierre Dedet Tél. : 04 99 23 26 78 ou 04 67 63 27 51 Fax : 04 99 23 26 62 ou 04 67 63 00 49 jp-dedet@chu-montpellier.fr
CNR Leptospirose	Institut Pasteur Laboratoire des spirochètes 28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Pr Guy Baranton Tél. : 01 45 68 83 37 ou 01 45 68 83 67 Fax : 01 40 61 30 01 spiroc@pasteur.fr
CNR <i>Listeria</i>	Institut Pasteur Laboratoire des <i>Listeria</i> 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Alban Le Monnier Tél. : 01 40 61 39 62 ou 01 40 61 31 12 Fax : 01 40 61 35 67 listeria@pasteur.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Méningocoques	Institut Pasteur Unité des Neisseria 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Jean-Michel Alonso Tél. : 01 45 68 83 30 ou 01 40 61 31 08 Fax : 01 40 61 30 34 meningo@pasteur.fr
CNR Mycobactéries et résistance des mycobactéries aux antituberculeux	Faculté de médecine Pitié-Salpêtrière Service de bactériologie-hygiène 91, boulevard de l'Hôpital 75634 Paris cedex 13	Pr Vincent Jarlier Tél. : 01 40 77 97 46 Fax : 01 45 82 75 77 vincent.jarlier@psl.aphp.fr
CNR Mycobactéries et résistance des mycobactéries aux antituberculeux – Laboratoire associé	CHU Henri-Mondor Laboratoire de bactériologie 51, avenue du Maréchal-de-Tassigny 94010 Créteil cedex	Pr Emmanuelle Cambau Tél. : 01 49 81 28 31 Tél. : 01 49 81 28 39 emmanuelle.cambau@hmn.aphp.fr
CNR Mycologie et antifongiques	Institut Pasteur Unité de mycologie moléculaire 25, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Françoise Dromer Tél. : 01 40 61 32 50 ou 01 45 68 83 54 Fax : 01 45 68 84 20 dromer@pasteur.fr
CNR Paludisme	Groupe hospitalier Bichat – Claude-Bernard Service de parasitologie-mycologie 46, rue Henri-Huchard 75877 Paris cedex 18	Pr Jacques Lebras Tél. : 01 40 25 78 99 Fax : 01 40 25 67 63 jacques.lebras@bch.aphp.fr
CNR Paludisme	Hôpital Pitié-Salpêtrière Service de parasitologie-mycologie 47, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13	Pr Martin Danis Tél. : 01 42 16 01 02 martin.danis@psl.aphp.fr
CNR Paludisme – Laboratoire associé	Service de santé des Armées Institut de Médecine tropicale Le Pharo – BP 46 13998 Marseille Armées	Dr D. Parzy Tél. : 04 91 15 01 66 ou 04 91 15 01 14 Fax : 04 91 15 01 64 d.parzy@free.fr
CNR Chimiorésistance du paludisme dans la région Antilles-Guyane	Institut Pasteur de la Guyane Laboratoire de parasitologie 23, avenue Louis-Pasteur – BP 6010 97306 Cayenne cedex	Dr Philippe Esterre Tél. : 05 94 29 26 12 Fax : 05 94 31 80 83 cnrpc@pasteur-cayenne.fr
CNR Peste et autres yersinioses	Institut Pasteur Unité de recherche Yersinia Laboratoire des Yersinia 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Élisabeth Carniel Tél. : 01 45 68 83 26 ou 01 45 68 83 27 Fax : 01 40 61 30 01 cnr.yersinia@pasteur.fr
CNR Pneumocoques	Hôpital européen Georges-Pompidou Laboratoire de microbiologie 20, rue Leblanc 75908 Paris cedex 15	Pr Laurent Gutmann Tél. : 01 56 09 39 67 Fax : 01 56 09 24 46 laurent.gutmann@hop.egp.aphp.fr
CNR Rage	Institut Pasteur Laboratoire de la rage 28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Hervé Bourhy Tél. : 01 45 68 87 85 ou 01 45 68 87 55 Fax : 01 40 61 30 20 ou 01 40 61 30 15 cnrrage@pasteur.fr
CNR Résistance aux antibiotiques	Institut Pasteur Unité des agents antibactériens 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Pr Patrice Courvalin Tél. : 01 45 68 83 20 Fax : 01 45 68 83 19 pcourval@pasteur.fr
CNR Résistance aux antibiotiques – Laboratoire associé	CHU de Caen Service de microbiologie Hôpital de la Côte de Nacre Avenue Côte de Nacre 14033 Caen cedex	Pr Laurent Leclercq Tél. : 02 31 06 45 72 Fax : 02 31 06 45 73 leclercq-r@chu-caen.fr
CNR Résistance aux antibiotiques – Laboratoire associé	Université Paris-VII Laboratoire de bactériologie Faculté de médecine Xavier-Bichat 46, rue Henri-Huchard 75877 Paris cedex 18	Pr Antoine Antremont Tél. : 01 40 25 85 00 Fax : 01 40 25 85 81 antoine.antremont@bch.aphp.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Résistance aux antibiotiques – Laboratoire associé	Hôpital Jean-Minjoz Laboratoire de bactériologie EA 3186 – Boulevard Fleming 25030 Besançon cedex	Pr Patrick Plesiat Tél. : 03 81 66 82 86 Fax : 03 81 66 89 14 patrick.plesiat@univ-fcomte.fr
CNR Rickettsies, Coxiella et Bartonella	Faculté de médecine Unité des rickettsies 27, boulevard Jean-Moulin 13385 Marseille cedex 5	Pr Didier Raoult Tél. : 04 91 32 44 11 Fax : 04 91 38 77 72 Didier.Raoult@medecine.univ-mrs.fr
CNR Salmonelles	Institut Pasteur Unité Biodiversité des bactéries pathogènes émergentes 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Pr Patrick Grimont Tél. : 01 45 68 83 39 Fax : 01 45 68 88 37 salmonella@pasteur.fr
CNR Staphylocoques	Inserm 0230 – Laboratoire de bactériologie Université Claude-Bernard Lyon-1 Faculté RTH Laennec 7, rue Guillaume-Paradin 69372 Lyon cedex 08	Pr François Vandenesch Tél. : 04 78 77 86 57 Fax : 04 78 77 86 58 denesch@univ-lyon1.fr
CNR Streptocoques	Groupe hospitalier Cochin Saint-Vincent-de-Paul Service de bactériologie 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques 75014 Paris	Pr Claire Poyart Tél. : 01 58 41 41 41 (standard)
CNR Streptocoques – Laboratoire associé	Hôpital de l'Hôtel-Dieu Groupe universitaire Ouest Service de microbiologie 1, place Parvis-Notre-Dame 75004 Paris	Pr Anne Bouvet Tél. : 01 42 34 82 34 (standard)
CNR Streptocoques – Laboratoire associé	Hôpital Robert-Debré Groupe hospitalier universitaire Nord Service de microbiologie 48, boulevard Sérurier 75019 Paris	Pr Edouard Bingen Tél. : 01 40 03 20 00
CNR Streptocoques – Laboratoire associé	Institut Pasteur Unité de biologie et bactéries pathogènes à GRAM positif 25-28, rue du Docteur-Roux 75015 Paris	Dr Patrick Trien Cuot Tél. : 01 45 68 80 00 (standard)
CNR Syphilis	Conseil général 93 Laboratoire départemental de Seine-Saint-Denis 41, avenue de Verdun 93140 Bondy	Dr Anne Bianchi Tél. : 01 48 48 16 34 abianchi@cg93.fr
CNR Syphilis – Laboratoire associé	Hôpital Cochin Laboratoire fédéré – Unité de recherche Service de dermatologie Pavillon Tarnier 89, rue d'Assas 75006 Paris	Dr Philippe Grange Tél. : 01 58 41 18 19 Fax : 01 58 41 18 49 philippe.grange@cch.aphp.fr
CNR Toxoplasmose	CHU – Hôpital Maison-Blanche Laboratoire de parasitologie-mycologie 45, rue Cognacq-Jay 51092 Reims cedex	Dr Isabelle Villena Tél. : 03 26 78 42 22 Fax : 03 26 78 73 28 ivillena@chu-reims.fr
CNR Toxoplasmose – Laboratoire associé	CHU Dupuytren Laboratoire de parasitologie-mycologie 2, avenue Martin-Luther-King 87042 Limoges cedex	Pr Marie-Laure Darde Tél. : 05 55 05 61 60 Fax : 05 55 05 61 77 darde@unilim.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Toxoplasmose - Laboratoire associé	Université Louis-Pasteur Institut de parasitologie et de pathologie tropicale Faculté de médecine 3, rue Koeberlé 67000 Strasbourg	Pr Ermanno Candolfi Tél. : 03 90 24 37 00 Fax : 03 90 24 36 93 ermanno.candolfi@medecine.u-strasb.fr
CNR Toxoplasmose - Laboratoire associé	CHU Montpellier - Hôpital Saint-Charles Laboratoire de parasitologie-mycologie 163, rue Auguste-Broussonnet 34090 Montpellier	Dr Patrick Bastien Tél. : 04 99 23 26 78 Fax : 04 99 23 26 62 p-bastien@chu-montpellier.fr
CNR <i>Trichinella</i>	CHU Cochin - Port-Royal - Université Descartes Laboratoire de parasitologie-mycologie UPRES EA 3623 - Signalisation et parasites 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques 75014 Paris	Dr Jean Dupouy-Camet Tél. : 01 58 41 22 51 Fax : 01 58 41 22 45 jean.dupouy-camet@cch.aphp.fr
CNR Vibrions et choléra	Institut Pasteur Unité du choléra et des vibrions 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Jean-Michel Fournier Tél. : 01 45 68 82 20 ou 01 45 68 82 21 Fax : 01 45 68 82 23 fournier@pasteur.fr
CNR Virus entériques (Entérovirus exclus)	CHU de Dijon Laboratoire de virologie 1, boulevard Jeanne-d'Arc - BP 1542 21079 Dijon cedex	Pr Pierre Pothier Tél. : 03 80 29 34 37 Fax : 03 80 29 36 04 Pierre.Pothier@u-bourgogne.fr
CNR Virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E)	Hôpital Paul-Brousse Laboratoire de virologie 12, avenue Paul-Vaillant-Couturier 94804 Villejuif	Pr Élisabeth Dussaix Tél. : 01 45 59 37 21 Fax : 01 45 59 37 24 elisabeth.dussaix@pbr.aphp.fr
CNR Virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) - Laboratoire associé	Hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce Laboratoire de biologie clinique 74, boulevard du Port-Royal 75230 Paris cedex 05	Dr Élisabeth Nicand Tél. : 01 40 51 46 35 (secrétariat) ou 01 40 51 46 30 (direct) Fax : 01 40 51 42 98 en.biol-vdg@filnet.fr
CNR Virus des hépatites B, C et Delta	CHU Henri-Mondor Inserm U635 - Bactériologie-Virologie-Hygiène 51, avenue du Maréchal-de-Tassigny 94010 Créteil cedex	Pr Jean-Michel Pawlotsky Tél. : 01 49 81 28 31 Fax : 01 49 81 48 31 jean-michel.pawlotsky@hmn.aphp.fr
CNR Virus des hépatites B, C et Delta - Laboratoire associé	Hôpital Paul-Brousse - Inserm U370 Laboratoire mixte Pasteur - Paul-Brousse 12, avenue Paul-Vaillant-Couturier 94804 Villejuif	Dr Valérie Thiers Tél. : 01 40 61 54 91 ou 01 40 61 56 44 Fax : 01 40 61 55 81 cnrhepatiteV@pasteur.fr
CNR Virus des hépatites B, C et Delta - Laboratoire associé	Institut national de la transfusion sanguine 6, rue Alexandre-Cabanel 75015 Paris	Dr Syria Laperche Tél. : 01 44 49 30 52 Fax : 01 44 49 30 59 slaperche@ints.fr
CNR Virus des hépatites B, C et Delta - Laboratoire associé	Hôpital Avicenne Laboratoire de bactériologie - virologie - hygiène Université Paris-13 93009 Bobigny cedex	Pr Paul Deny Tél. : 01 48 95 55 55 Fax : 01 48 95 59 11 paul.deny@avc.aphp.fr
CNR Virus de l'immunodéficience humaine (VIH)	CHU Bretonneau Département de microbiologie et virologie Faculté de médecine de Tours 2 bis, boulevard Tonnellé 37032 Tours cedex	Pr Francis Barin Tél. : 02 47 36 61 27 Fax : 02 47 36 61 26 fbarin@med.univ-tours.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) – Laboratoire associé	Hôpital Bichat Laboratoire de virologie 46, rue Henri-Huchard 75018 Paris	Pr Françoise Brun-Vezinet Tél. : 01 40 25 61 50 Fax : 01 40 25 67 69 francoise.brun-vezinet@bch.aphp.fr
CNR Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) – Laboratoire associé	CHU Charles-Nicolle Laboratoire de virologie 1, rue de Germont 76 031 Rouen cedex	Pr François Simon Tél. : 02 32 88 66 72 Fax : 02 32 88 68 52 francois.simon@chu-rouen.fr
CNR Virus de l'immuno-déficience humaine (VIH) – Laboratoire associé	Institut national de la transfusion sanguine 6, rue Alexandre-Cabanel 75015 Paris	Dr Syria Laperche Tél. : 01 44 49 30 52 Fax : 01 44 49 30 59 slaperche@ints.fr
CNR Virus <i>Influenzae</i> – Région Sud	Laboratoire de virologie Domaine Rockefeller 8, avenue Rockefeller 69373 Lyon cedex 08	Pr Bruno Lina Tél. : 04 78 77 70 29 Fax : 04 78 01 48 87 lina@univ-lyon1.fr
CNR Virus <i>Influenzae</i> – Région Nord	Institut Pasteur Unité de génétique moléculaire des virus respiratoires 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Sylvie Van der Werf Tél. : 01 45 68 87 25 ou 01 40 61 33 54 grippe@pasteur.fr
CNR Virus de la rougeole	Inserm U404 - CERVI 21, avenue Tony-Garnier 69365 Lyon cedex 7	Pr Fabian Wild Tél. : 04 37 28 23 92 Fax : 04 37 28 23 91 wild@cervi-lyon.inserm.fr
CNR Virus de la rougeole – Laboratoire associé	CHU de Caen Laboratoire de virologie humaine et moléculaire Avenue Georges-Clemenceau 14033 Caen	Pr François Freymuth Tél. : 02 31 27 25 54 Fax : 02 31 27 25 57 freymuth-f@chu-caen.fr

ANNEXE 5

Centres régionaux de pharmacovigilance*

Départements	Coordonnées	Contacts
02 Aisne 60 Oise 80 Somme	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHU Hôpital Sud Service de pharmacologie Avenue René Laennec-Salouel 80054 Amiens cedex 1	Pr M. ANDREJAK Tél. : 03 22 45 54 10 Fax : 03 22 45 56 60 pharmacovigilance@chu-amiens.fr
49 Maine-et-Loire 53 Mayenne 72 Sarthe	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU 4, rue Larrey 49033 Angers cedex 1	Dr P. LAINE-CESSAC Tél. : 02 41 35 45 54 Fax : 02 41 35 55 02 pharmacovigilance@chu-angers.fr
25 Doubs 39 Jura 70 Haute-Saône 90 Territoire-de-Belfort	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHR 2, place Saint-Jacques – Bât. L 25030 Besançon cedex	Pr J.-P. KANTELIP Tél. : 03 81 21 83 99 Fax : 03 81 21 83 98 pharmacovigilance@chu-besancon.fr
24 Dordogne 33 Gironde 40 Landes 47 Lot-et-Garonne 64 Pyrénées-Atlantiques 97 Dom	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital Carreire-Pellegrin Zone Nord – Bâtiment 1A 33076 Bordeaux cedex	Pr F. HARAMBURU Tél. : 05 56 98 16 07 Fax : 05 57 57 46 60 pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr
29 Finistère 56 Morbihan	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital La Cavale Blanche Boulevard Tanguy-Prigent 29609 Brest cedex	Pr C. RICHE Tél. : 02 98 49 18 17 Fax : 02 98 34 79 77 crpv.brest@wanadoo.fr
14 Calvados 50 Manche 61 Orne	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU Avenue de la Côte-de-Nacre 14033 Caen cedex	Pr A. COQUERL Tél. : 02 31 06 46 72 Fax : 02 31 06 46 73 pharmacovigilance@chu-caen.fr
03 Allier 15 Cantal 43 Haute-Loire 63 Puy-de-Dôme	<i>Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments</i> CHU – Centre de Biologie 58, rue Montalembert - BP 69 63003 Clermont-Ferrand cedex 1	Pr ESCHALIER Tél. : 04-73-75-48-31 Fax : 04-73-75-48-32 pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr

* Liste mise à jour le 8 septembre 2005.

Départements	Coordonnées	Contacts
21 Côte-d'Or 58 Nièvre 71 Saône-et-Loire 89 Yonne	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Pôle des Pathologies lourdes - Vigilances 10, boulevard Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny – BP 77 908 21079 Dijon cedex	Dr C. SGR0 Tél. : 03 80 29 37 42 Fax : 03 80 29 37 23 catherine.sgro@chu-dijon.fr pharmacovigilance@chu-dijon.fr
38 Isère	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU BP 217 38043 Grenoble cedex 09	Dr MALLARET Tél. : 04 76 76 51 45 Fax : 04 76 76 56 55 pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
59 Nord 62 Pas-de-Calais	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU Place de Verdun 59045 Lille cedex	Pr J. CARON Tél. : 03 20 96 18 18 Fax : 03 20 44 56 87 crpv@chu-lille.fr
19 Corrèze 23 Creuse 36 Indre 87 Haute-Vienne	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU 2, avenue Martin-Luther-King 87042 Limoges cedex	Pr L. MERLE Tél. : 05 55 05 55 55 Fax : 05 55 05 61 62 crpvlm@unilim.fr
01 Ain 07 Ardèche 26 Drôme 69 Rhône 73 Savoie 74 Haute-Savoie	<i>Centre régional de pharmacovigilance de Lyon</i> 162, avenue Lacassagne Bâtiment A 69424 Lyon cedex 03	Dr T. VIAL Tél. : 04 72 11 69 97 Fax : 04 72 11 69 85 thierry.vial@chu-lyon.fr
04 Alpes-de-Haute-Provence 13 Bouches-du-Rhône 2 A Haute-Corse 2 B Corse-du-Sud 84 Vaucluse	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital Salvator 249, boulevard Sainte-Marguerite BP 51 13274 Marseille cedex 9	Dr M.-J. JEAN-PASTOR Tél. : 04 91 74 75 60 Fax : 04 91 74 07 80 mjpastor@ap-hm.fr
11 Aude 30 Gard 34 Hérault 48 Lozère 66 Pyrénées-Orientales	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Service de Pharmacologie médicale et Toxicologie Hôpital Lapeyronie 371, avenue du Doyen G. Giraud 34295 Montpellier cedex 5	Pr J.-P. BLAYAC Tél. : 04 67 33 67 57 Fax : 04 67 33 67 51 pharmacovigilance@chu-montpellier.fr
54 Meurthe-et-Moselle 55 Meuse 57 Moselle 88 Vosges	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital central 29, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny 54035 Nancy cedex 1	Dr P. GILLET Tél. : 03 83 85 27 60 Fax : 03 83 32 33 44 crpv@chu-nancy.fr
44 Loire-Atlantique 85 Vendée	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHR Hôtel-Dieu 9, quai Moncoussu 44093 Nantes cedex 1	Pr P. JOLLIET Tél. : 02 40 08 40 96 Fax : 02 40 08 40 97 pharmacovigilance@chu-nantes.fr
05 Hautes-Alpes 06 Alpes-Maritimes 83 Var	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital Pasteur 30, avenue de la Voie-Romaine – BP 69 06002 Nice cedex 1	Dr R.-M. CHICHMANIAN Tél. : 04 92 03 77 74 Fax : 04 92 03 77 73 pharmacovigilance@chu-nice.fr
75 Paris 1 ^{er} 75 Paris 14 ^e 75 Paris 15 ^e 75 Paris 16 ^e 92 Hauts-de-Seine	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital européen G.-Pompidou 20-40, boulevard Leblanc 75908 Paris cedex 15	Dr A. LILLO LE LOUET Tél. : 01 56 09 39 88 Fax : 01 56 09 39 92 Pharmacovigilance.Hegp@hop.egp.ap-hop-paris.fr
77 Seine-et-Marne 94 Val-de-Marne	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital Henri-Mondor 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny 94010 Créteil cedex	Dr H. LE LOUET Tél. : 01 49 81 47 00 Fax : 01 47 81 47 63 pharmacovigilance.henri-mondor@hmn.ap-hop-paris.fr

Départements	Coordonnées	Contacts
75 Paris 2 ^e 75 Paris 9 ^e 75 Paris 10 ^e 75 Paris 17 ^e 75 Paris 18 ^e 75 Paris 19 ^e 78 Yvelines 95 Val-d'Oise	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital Fernand-Widal 200, rue du Faubourg-Saint-Denis 75475 Paris cedex 10	Pr G. LAGIER Tél. : 01 40 05 43 34 Fax : 01 40 35 76 28 pharmacovigilance.fwd@lrp.ap-hop-paris.fr
28 Eure-et-Loir 75 Paris 5 ^e 75 Paris 8 ^e 75 Paris 13 ^e	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHU Pitié-Salpêtrière 47, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13	Dr C. SOUBRIE Tél. : 01 42 16 16 79 Fax : 01 42 16 16 88 pharmacovigilance@psl.ap-hop-paris.fr
75 Paris 3 ^e 75 Paris 4 ^e 75 Paris 11 ^e 75 Paris 12 ^e 75 Paris 20 ^e 93 Seine-Saint-Denis	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHU Saint-Antoine 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine 75571 Paris cedex 12	Dr BIOUS Tél. : 01 43 47 54 69 Fax : 01 43 07 07 11 michel.biour@chusa.jussieu.fr
75 Paris 6 ^e 75 Paris 7 ^e 91 Essonne	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Groupe hospitalier Cochin – Saint-Vincent-de-Paul Hôpital Saint-Vincent-de-Paul 82, avenue Denfert-Rochereau 75674 Paris cedex 14	Dr F. BAVOUX Tél. : 01 40 48 82 13 Fax : 01 43 35 59 17 pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr
16 Charente 17 Charente-Maritime 79 Deux-Sèvres 86 Vienne	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU – Pavillon Le Blaye Secteur Nord n° 6 BP 577 86021 Poitiers cedex	Dr M.-C. PERAULT-POCHAT Tél. : 05 49 44 44 53 Fax : 05 49 44 38 45 pharmacovigilance@chu-poitiers.fr
08 Ardennes 10 Aube 51 Marne 52 Haute-Marne	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU 45, rue Cognacq-Jay 51092 Reims cedex	Dr T. TRENQUE Tél. : 03 26 78 77 80 Fax : 03 26 78 84 56 pharmacovigilance@chu-reims.fr
22 Côte-d'Armor 35 Ille-et-Vilaine	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU Hôpital de Pontchaillou 2, rue Henri-Le-Guilloux 35033 Rennes cedex 09	Pr H. ALLAIN Tél. : 02 99 28 43 63 Fax : 02 23 23 46 05 pharmacovigilance@chu-rennes.fr
27 Eure 76 Seine-Maritime	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital de Bois-Guillaume CHU de Rouen 76031 Rouen	Pr THUILLIEZ Tél. : 02 32 88 90 79 Fax : 02 32 88 90 49 pharmacovigilance@chu-rouen.fr
42 Loire	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU Hôpital de Bellevue Boulevard Pasteur 42055 Saint-Étienne cedex 02	Pr OLLAGNIER Tél. : 04 77 12 77 37 Fax : 04 77 42 77 74 pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
67 Bas-Rhin 68 Haut-Rhin	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU Hôpital civil 1, place de l'Hôpital 67091 Strasbourg cedex	Pr J.-L. IMBS Tél. : 03 88 11 64 80 Fax : 03 88 11 64 31 pharmacovigilance@chru-strasbourg.fr
09 Ariège 12 Aveyron 31 Haute-Garonne 32 Gers 46 Lot 65 Hautes-Pyrénées 81 Tarn 82 Tarn-et-Garonne	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHU Faculté de médecine 37, allée Jules-Guesde 31073 Toulouse cedex 7	Pr J.-L. MONTASTRUC Tél. : 05 61 25 51 12 Fax : 05 61 25 51 16 crpv.toulouse@cict.fr
18 Cher 37 Indre-et-Loire 41 Loir-et-Cher 45 Loiret	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU Bretonneau 2, boulevard Tonnellé 37044 Tours cedex	Pr E. AUTRET-LECA Tél. : 02 47 47 37 37 Fax : 02 47 47 38 26 crpv@chu-tours.fr

ANNEXE 6

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE



N° 10011*01

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5144-1

Art. L. 605-10 et 11, R. 5144-1 à 35 du Code de la Santé publique



PHARMACOVIGILANCE Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au centre régional de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament.

Le droit d'accès du patient s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, par l'intermédiaire du praticien déclarant ou de tout médecin désigné par lui. Le droit d'accès du praticien déclarant s'exerce auprès du centre régional de pharmacovigilance auquel a été notifié l'effet indésirable, conformément aux dispositions de la loi du 6 janvier 1978.

DÉCLARATION À ADRESSER AU
Centre de Pharmacovigilance :

Patient traité Nom (3 premières lettres) <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> Prénom (première lettre) <input type="text"/> Sexe <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> M Département de résidence <input type="text"/> <input type="text"/>	Date de naissance <input type="text"/> ou Age <input type="text"/> Poids <input type="text"/> Taille <input type="text"/>	S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris : <input type="checkbox"/> par le nouveau-né <input type="checkbox"/> lors de l'allaitement <input type="checkbox"/> par la mère durant sa grossesse. <input type="checkbox"/> Trimestre de grossesse : <i>inscrivez 1, 2, ou 3</i>	Cachet du Praticien déclarant du Médecin désigné par le patient
Antécédents / Facteurs favorisants :			

Produits

Nom	Voie	Posologie	Début	Fin	Indication
1					
2					
3					
4					
5					
6					

Un ou des produits ont-ils été arrêtés ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/>	Un ou des produits ont-ils été réintroduits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/>
Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/>	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/> N° <input type="text"/>

En cas d'administration de : médicament dérivé du sang ▶ indiquer son N° <input type="text"/>	
Nom du prescripteur	Numéro de lot du produit
Service hospitalier dans lequel le produit a été administré	Pharmacie qui a délivré le produit

En cas d'administration de : produits sanguins labiles ▶ préciser leur Dénomination, ainsi que leur Numéro de lot
--

Effet Département de survenue <input type="text"/> <input type="text"/> Date de survenue <input type="text"/> Durée de l'effet <input type="text"/> Nature et description de l'effet : <i>utiliser le cadre AU VERSO</i>	Gravité <input type="checkbox"/> Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation <input type="checkbox"/> Incapacité ou invalidité permanente <input type="checkbox"/> Mise en jeu du pronostic vital <input type="checkbox"/> Décès	Evolution <input type="checkbox"/> Guérison sans séquelle <input type="checkbox"/> Décès dû à l'effet <input type="checkbox"/> Décès sans rapport avec l'effet <input type="checkbox"/> Sujet non encore rétabli <input type="checkbox"/> Guérison avec séquelles <input type="checkbox"/> Décès auquel l'effet a pu contribuer <input type="checkbox"/> Inconnue
--	---	---

Description de l'effet indésirable :**Les obligations de signalement.**

Article R.5144.19
du Code de la Santé publique :

Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance.

De même, tout pharmacien ayant eu connaissance d'un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament ou produit mentionné à l'article R.5144-1 qu'il a délivré doit également le déclarer aussitôt au centre régional de pharmacovigilance.

Tout membre d'une profession de santé ayant fait la même constatation peut également en informer le centre régional de pharmacovigilance.

Les médicaments dérivés du sang.

Article R.5144-35
du Code de la Santé publique :

Tous les professionnels de santé ayant constaté un effet indésirable susceptible d'être dû à un médicament dérivé du sang doivent en faire la déclaration immédiate dans les conditions prévues à l'article R.5144-19 :

-au centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un établissement de santé au sein duquel est implanté un centre régional de pharmacovigilance ;

-au correspondant local du centre régional de pharmacovigilance lorsque le médicament a été dispensé dans un autre établissement de santé ;

-au centre régional de pharmacovigilance dans les autres cas.

Le rôle des professionnels de santé en matière de pharmacovigilance

1. Notifier au centre de pharmacovigilance du lieu d'exercice du praticien déclarant, le plus rapidement possible :

-toute présomption d'effets indésirables graves ou inattendus, en rapport avec l'utilisation d'un ou plusieurs médicaments,

-toute observation d'effet indésirable lié à un mésusage,

-tout autre effet qu'il juge pertinent de déclarer.

2. Répondre aux demandes du destinataire de la notification en confirmant et complétant celle-ci par écrit, notamment si elle a été transmise oralement ou par téléphone, afin de documenter l'observation initiale.

3. Informer les patients en application de la loi du 6 janvier 1978 des déclarations les concernant adressées au centre de pharmacovigilance et à l'Agence du Médicament, et des modalités d'exercice de leur droit d'accès.

4. Conserver les documents concernant l'effet indésirable présumé afin de permettre, en cas de nécessité, de compléter les informations précédemment transmises.

5. Coopérer avec les structures de pharmacovigilance, notamment dans le cadre d'enquêtes particulières.

6. Se tenir informé et tenir compte dans sa pratique professionnelle des données de tolérance des médicaments qu'il prescrit, dispense ou administre.

ANNEXE 7

Composition des vaccins D, T, C, Polio, Hib, HB

Composition des vaccins combinés incluant les valences D, T, C acellulaire, Polio inactivé, Hib, Hépatite B, disponibles en France

Nom commercial	Cible	D	T	C acellulaire
Vaccin tétanique Pasteur®	Adultes		≥ 40 UI	
DTPolio®	Enfants Adolescents	50 lf	20 lf	
Revaxis®	Adultes	≥ 2 UI	≥ 20 UI	
Tetravac acellulaire®	Enfants 11-13 ans	≥ 30 UI	≥ 40 UI	25 µg TP 25 µg HF
Infanrix Tetra®	Enfants 11-13 ans	30 UI	40 UI	25 µg TP 25 µg HF 8 µg P
Repevax®	Adolescents Adultes	≥ 2 UI	≥ 20 UI	2,5 µg TP 5 µg HF 3 µg P 5 µg A2 + 3
Boostrixtetra®	Adolescents Adultes	≥ 2 UI	≥ 20 UI	8 µg TP 8 µg HF 2,5 µg P
Pentavac®	Nourrissons (primovaccination et rappel)	≥ 30 UI	≥ 40 UI	25 µg TP 25 µg HF
Infanrix Quinta®	Nourrissons (primovaccination et rappel)	30 UI	40 UI	25 µg TP 25 µg HF 8 µg P
Infanrix Hexa®	Nourrissons (primovaccination et rappel)	30 UI	40 UI	25 µg TP 25 µg HF 8 µg P

A2 + 3 Agglutinogènes 2 + 3 fimbriae
AgHBs Antigène HBs
Al Aluminium
HF Hémagglutinine filamenteuse
lf Level of flocculation
P Pertactine

Ph Al Phosphate d'aluminium
Polyoside Polyoside de *Haemophilus influenzae* b conjugué
TP Toxine pertussique
UD Unités antigène D
UI Unités internationales

	Polio	Hib	Hépatite B	Adjuvant	Nom commercial
				Oxyde d'Al hydraté	Vaccin tétanique Pasteur®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3				DTPolio®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			Oxyde d'Al hydraté	Revaxis®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			Oxyde d'Al hydraté	Tetravac acellulaire®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3				Infanrix Tetra®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			Ph Al	Repevax®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			Oxyde d'Al hydraté Ph Al	Boostrixtetra®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3	10 µg polyoside		Oxyde d'Al hydraté	Pentavac®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3	10 µg polyoside		Oxyde d'Al hydraté	Infanrix Quinta®
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3	10 µg polyoside	AgHBs 10 µg	Oxyde d'Al hydraté Ph Al	Infanrix Hexa®

ANNEXE 8

Centres de vaccination anti-amarile

Liste des centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination anti-amarile et à délivrer les certificats internationaux de vaccination contre la fièvre jaune*

Organismes	Adresses	Téléphone
01 – AIN		
Centre hospitalier Service des consultations externes	900, route de Paris 01012 Bourg-en-Bresse cedex	04 74 45 43 58
02 – AISNE		
Centre hospitalier	Rue Marcelin-Berthelot 02000 Laon	03 23 24 33 16
Centre hospitalier	Avenue Michel-de-l'Hôpital 02100 Saint-Quentin	03 23 06 73 83
06 – ALPES-MARITIMES		
Centre de vaccinations internationales	Aéroport Nice-Côte d'Azur 06000 Nice	04 93 21 38 81
Centre hospitalier universitaire Hôpital de Cimiez Service d'hygiène hospitalière et Centre de vaccinations internationales	4, avenue de la Reine-Victoria BP 1179 06003 Nice cedex 1	04 92 03 44 11
Centre hospitalier universitaire Hôpital de l'Archet	151, route de Saint-Antoine-de- Ginestière 06202 Nice cedex 1	04 92 03 77 77
07 – ARDÈCHE		
Centre hospitalier Médecine D	BP 119 07103 Annonay cedex	04 75 67 35 95

* Liste mise à jour en octobre 2005.

Organismes	Adresses	Téléphone
08 – ARDENNES		
Centre hospitalier Hôpital Corvisart Service de médecine interne	28, rue d'Aubilly 08000 Charleville-Mézières cedex	03 24 58 78 14
10 – AUBE		
Centre hospitalier général Centre de vaccination amarile et Conseils aux voyageurs	101, avenue Anatole-France 10000 Troyes	03 25 49 48 04
12 – AVEYRON		
Direction de la solidarité départementale Centre de prévention médico-sociale	1, rue Séguy 12000 Rodez	05 65 75 42 20
13 – BOUCHES-DU-RHÔNE		
Hôpital Nord	Chemin des Bourrellys 13015 Marseille cedex 20	04 91 96 89 11
Hôpital d'instruction des armées A. Laveran	Boulevard A. Laveran, BP 50 13998 Marseille-Armées	04 91 61 71 13
Service communal d'hygiène et de santé Service des vaccinations	Monument Sec, 6, avenue Pasteur 13616 Aix-en-Provence cedex 01	04 42 91 94 87
Service communal d'hygiène et de santé	6-8, rue Briffaut 13005 Marseille	04 91 55 32 80/81/82/83
Service communal d'hygiène et de santé	34, rue du Docteur-Fanton 13637 Arles cedex	04 90 49 35 00
14 – CALVADOS		
Centre hospitalier universitaire Service des maladies infectieuses – Niveau 16	Avenue de la Côte-de-Nacre 14033 Caen cedex	02 31 06 50 28
15 – CANTAL		
Centre hospitalier Henri-Mondor Service des urgences	BP 229 – 50, avenue de la République 15000 Aurillac	04 71 46 56 56
16 – CHARENTE		
Centre de prévention de la Charente Service départemental de vaccination	8, rue Léonard-Jarraud 16000 Angoulême	05 45 90 76 05
17 – CHARENTE-MARITIME		
Centre de vaccination	2, rue de l'Abrevoir 17000 La Rochelle	05 46 51 51 43
18 – CHER		
Centre hospitalier Jacques-Cœur Médecine interne	145, avenue François-Mitterrand 18016 Bourges cedex	02 48 48 49 42 ou 02 48 48 49 43
19 – CORRÈZE		
Service communal d'hygiène et de santé	13, rue du Docteur-Massénat 19100 Brive	05 55 24 03 72
2A – CORSE-DU-SUD		
Centre départemental de vaccination	18, boulevard Lantivy 20000 Ajaccio	04 95 29 12 65
2B – HAUTE-CORSE		
Service communal d'hygiène et de santé Mairie de Bastia	Avenue Pierre-Giudicelli 20410 Bastia	04 95 32 91 76
21 – CÔTE-D'OR		
Centre hospitalier régional et universitaire Hôpital du Bocage – Hôpital d'enfants Service des maladies infectieuses et tropicales	10, boulevard du Maréchal-de-Lattre- de-Tassigny 21034 Dijon cedex	03 80 29 34 36

Organismes	Adresses	Téléphone
22 – CÔTES-D'ARMOR		
Centre médico-social Abel-Violette CSD Saint-Brieuc-Couronne Service vaccinations et Conseils aux voyageurs	76, rue de Quintin 22021 Saint-Brieuc	02 96 60 80 60
24 – DORDOGNE		
Centre départemental de vaccination	17, rue Louis-Blanc (1 ^{er} étage) 24000 Périgueux	05 53 53 22 65
25 – DOUBS		
Centre hospitalier universitaire	2, place Saint-Jacques 25030 Besançon cedex	03 81 21 82 09
Centre hospitalier général	2, faubourg Saint-Étienne 25300 Pontarlier	03 81 38 53 60
26 – DRÔME		
Commune de Valence Direction hygiène-santé-environnement	1, place Louis-le-Cardonnel 26000 Valence	04 75 79 22 11
27 – EURE		
Centre hospitalier général	17, rue Saint-Louis 27000 Evreux	02 32 33 80 52
28 – EURE-ET-LOIR		
Hôpital Louis-Pasteur Centre de vaccinations	4, rue Claude-Bernard, BP 407 28630 Le Coudray	02 37 30 37 13
29 – FINISTÈRE		
Hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre	Rue du Colonel-Fonferrier 29240 Brest-Naval	02 98 43 70 00/73 24
Centre hospitalier de Cornouaille Quimper-Concarneau Service de médecine interne 1	14, avenue Yves-Thépot, BP 1757 29107 Quimper cedex	02 98 52 61 50
30 – GARD		
Service communal d'hygiène et de santé	2, rue Mathieu-Lacroix 30000 Nîmes	04 66 76 74 51
31 – HAUTE-GARONNE		
Centre hospitalier universitaire Purpan Service des maladies infectieuses	Place du Docteur-Baylac TSA 40031 31059 Toulouse cedex 9	05 61 77 21 62/24 09
Mairie Service communal d'hygiène et de santé	17, place de la Daurade 31070 Toulouse cedex 7	05 61 22 23 45
33 – GIRONDE		
Centre hospitalier universitaire - Hôpital Saint-André Service Santé Voyages	86, cours d'Albret 33000 Bordeaux	05 56 79 58 17
Hôpital d'instruction des armées Robert-Picqué	351, route de Toulouse 33140 Villenave-d'Ornon	05 56 84 70 99
34 – HÉRAULT		
Institut Bouisson-Bertrand	Parc Euromédecine 778, rue de la Croix-Verte 34196 Montpellier cedex 16	04 67 84 74 20
Service communal de santé publique	Caserne Saint-Jacques 34500 Béziers	04 67 36 71 28
Centre médical des entreprises travaillant à l'extérieur (CMETE) Antenne de Montpellier-Baillarguet	Campus international de Baillarguet Avenue Agropolis 34980 Montferrier-sur-Lez	04 67 59 38 92

Organismes	Adresses	Téléphone
35 – ILLE-ET-VILAINE		
Centre hospitalier régional universitaire Hôpital Pontchaillou Centre de conseils aux voyageurs et vaccination anti-amarile	2, rue Henri-Le Guillou 35033 Rennes cedex 9	02 99 28 43 23
36 – INDRE		
Centre hospitalier de Châteauroux	216, avenue de Verdun, BP 585 36019 Châteauroux cedex	02 54 29 66 76
37 – INDRE-ET-LOIRE		
Centre hospitalier régional universitaire Hôpital Bretonneau	Boulevard Tonnellé 37044 Tours cedex	02 47 47 38 49
38 – ISÈRE		
Centre hospitalier universitaire de Grenoble	Boulevard de la Chantourne 38700 Grenoble	04 76 76 54 45
Service communal d'hygiène et de santé	33, rue Joseph-Chanrion 38000 Grenoble	04 76 03 43 43
40 – LANDES		
Centre hospitalier de Dax	Boulevard Yves-du-Manoir BP 323 40107 Dax cedex	05 58 91 48 51
42 – LOIRE		
Centre hospitalier universitaire Hôpital de Bellevue Service des maladies infectieuses et tropicales	25, boulevard Pasteur 42055 Saint-Étienne cedex 2	04 77 12 77 89
Centre hospitalier de Roanne Service de médecine interne - Maladies infectieuses et tropicales	28, rue de Charlieu, BP 511 42328 Roanne cedex	04 77 44 30 74
44 – LOIRE-ATLANTIQUE		
Centre hospitalier universitaire	30, boulevard Jean-Monnet 44035 Nantes cedex 01	Tél./fax : 02 40 08 30 75
Centre hospitalier général Service des urgences	Boulevard de l'Hôpital 44606 Saint-Nazaire cedex	02 40 90 62 66
45 – LOIRET		
Centre hospitalier régional	Avenue de l'Hôpital 45100 Orléans-La Source	02 38 51 43 61
46 – LOT		
Centre hospitalier de Cahors	335, rue du Président-Wilson, BP 269 46005 Cahors cedex 9	05 65 20 50 21
49 – MAINE-ET-LOIRE		
Centre hospitalier universitaire Vaccinations internationales	4, rue Larrey 49033 Angers cedex 01	02 41 35 36 57
50 – MANCHE		
Centre hospitalier Louis-Pasteur	Rue Trottebec, BP 208 50102 Cherbourg-Octeville	02 33 20 70 00
Centre hospitalier de Valognes	1, avenue du 8-mai-1945 50700 Valognes	02 33 95 70 00
51 – MARNE		
Centre hospitalier régional universitaire Hôpital Robert-Debré	Avenue du Général-Kœnig 51100 Reims	03 26 78 71 85

Organismes	Adresses	Téléphone
53 – MAYENNE		
Centre hospitalier de Laval Service des consultations de médecine	33, rue du Haut-Rocher 53015 Laval cedex	02 43 66 51 53
54 – MEURTHE-ET-MOSELLE		
Centre hospitalier universitaire de Nancy Hôpitaux de Brabois Service des maladies infectieuses et tropicales	Tour Drouet 54511 Vandœuvre-lès-Nancy	03 83 15 35 14
56 – MORBIHAN		
Centre hospitalier de Bretagne-Sud	27, rue du Docteur-Letry, BP 2233 56322 Lorient cedex	02 97 64 90 95
57 – MOSELLE		
Hôpital d'instruction des armées Legouest Médecine des voyages	27, avenue de Plantières, BP 10 57998 Metz-Armées	03 87 56 48 62
58 – NIÈVRE		
Centre hospitalier de Nevers	1, avenue Colbert 58000 Nevers	03 86 68 30 61
59 – NORD		
Centre hospitalier de Tourcoing Pavillon Trouseau	156, rue du Président-Coty 59208 Tourcoing	03 20 69 46 14/64
Institut Pasteur Service des vaccinations	1, rue du Professeur-Calmette 59019 Lille cedex	03 20 87 79 80
Centre hospitalier de Denain Service de médecine B Médecine interne et maladies infectieuses	25 bis, rue Jean-Jaurès, BP 225 59723 Denain cedex	03 27 24 31 69
60 – OISE		
Centre hospitalier Laennec	Boulevard Laennec 60109 Creil cedex	03 44 61 60 00
61- ORNE		
Centre hospitalier	25, rue de Fresnay, BP 354 61014 Alençon cedex	02 33 32 30 69
63 – PUY-DE-DÔME		
Centre hospitalier universitaire Hôpital G. Montpied Service des vaccinations Bât. 3C	Rue Montalembert 63000 Clermont-Ferrand	04 73 75 07 70
64 – PYRÉNÉES-ATLANTIQUES		
Centre hospitalier de la Côte Basque	Avenue Jacques-Loëb 64100 Bayonne	05 59 44 39 03
65 – HAUTES- PYRÉNÉES		
Direction de la solidarité départementale Centre de santé	Place Ferré, BP 1324 65013 Tarbes cedex	05 62 56 74 83
66 – PYRÉNÉES-ORIENTALES		
Service communal d'hygiène et de santé	11, rue Émile-Zola 66000 Perpignan	04 68 66 31 32
67 – BAS-RHIN		
Service de vaccinations internationales et de conseils aux voyageurs Hôpitaux universitaires de Strasbourg	1, place de l'Hôpital 67000 Strasbourg	03 90 24 38 39
68 – HAUT-RHIN		
Centre hospitalier général Émile-Muller Service hépato-gastro-entérologie et médecine tropicale	BP 1070 68051 Mulhouse cedex	03 89 64 70 38

Organismes	Adresses	Téléphone
69 – RHÔNE		
Hôpital de la Croix-Rousse Service des maladies infectieuses et tropicales du Pr Peyramond	103, Grande-Rue de la Croix-Rousse 69317 Lyon cedex 04	04 72 07 18 69
Hôpital de la Croix-Rousse Laboratoire de parasitologie du Pr François Peyron	103, Grande-Rue de la Croix-Rousse 69317 Lyon cedex 04	04 72 07 18 69
Hôpital d'instruction des armées Desgenettes	108, boulevard Pinel 69275 Lyon cedex 03	04 72 36 61 24
Centre de vaccination ISBA Institut de santé Bourgogne-Auvergne	7, rue Jean-Marie-Chavant 69007 Lyon	04 72 76 88 66
Fondation dispensaire général de Lyon	10, rue de Sévigné 69003 Lyon	04 78 14 14 14
Clinique du Tonkin	35, rue du Tonkin 69100 Villeurbanne	04 72 82 66 00
70 – HAUTE-SAÔNE		
Centre hospitalier intercommunal de Haute-Saône – Site de Vesoul Centre de médecine du voyage Service de réanimation polyvalente et maladies infectieuses	41, avenue Aristide-Briand 70000 Vesoul cedex	03 84 96 66 97
71 – SAÔNE-ET-LOIRE		
Centre hospitalier Les Chanaux	Boulevard Louis-Escande 71018 Mâcon cedex	03 85 20 32 24/33
Centre hospitalier de Paray-le-Monial	15, rue Pasteur 71604 Paray-le-Monial cedex	03 85 88 44 44
72 – SARTHE		
Service Santé Environnement	4 ter, boulevard Alexandre-Oyon Quartier Novaxis 72000 Le Mans	02 43 47 38 87/88 ou 02 43 47 45 78
73 – SAVOIE		
Service communal d'hygiène et de santé	Immeuble Le Cristal 1, place du Forum Chambéry-le-Haut 73000 Chambéry	04 79 72 36 40
74 – HAUTE-SAVOIE		
Centre hospitalier	BP 2333 1, avenue de Trésum 74011 Annecy cedex	04 50 88 35 65
75 – PARIS		
APAS	52, avenue du Général-Michel-Bizot 75012 Paris	01 53 33 22 22
Centre de vaccination international Air France	148, rue de l'Université 75007 Paris	01 43 17 22 00
Service de vaccination de la Ville de Paris	13, rue Charles-Bertheau 75013 Paris	01 45 82 50 00
Hôpital de l'Institut Pasteur Centre de vaccinations internationales et de médecine des voyages	209, rue de Vaugirard 75015 Paris	01 40 61 38 43
Centre médical des entreprises travaillant à l'extérieur	10, rue du Colonel-Driant 75001 Paris	01 53 45 86 60
Institut Alfred-Fournier	25, boulevard Saint-Jacques 75680 Paris cedex 14	01 40 78 26 00

Organismes	Adresses	Téléphone
Hôpital Bichat – Claude Bernard Service A des Maladies infectieuses et tropicales	170, boulevard Ney 75018 Paris	01 40 25 88 86
Hôpital d'Enfants Armand-Trousseau Centre de vaccination et de conseils aux voyageurs Service de consultation	8-28, avenue du Docteur Arnold- Netter 75571 Paris cedex 12	01 44 73 60 10
Unesco	7, place de Fontenoy 75007 Paris	01 45 68 08 58
Hôpital Saint-Antoine Service des maladies infectieuses et tropicales Consultation Médecine des voyages	184, rue du Faubourg-Saint-Antoine 75571 Paris cedex 12	01 49 28 24 45/29 35
Centre de soins Civism Centre international de visites et d'expertises médicales	Tour Paris-Lyon 209-211, rue de Bercy 75012 Paris	01 49 28 53 40
Hôpital Tenon – Service des maladies infectieuses et tropicales Centre de vaccination fièvre jaune	4, rue de la Chine 75020 Paris	01 56 01 70 00
Centre de santé René-Laborie Mutuelle des réalisations sanitaires et sociales de la communication	29, rue de Turbigo 75081 Paris cedex 02	01 40 39 75 86
Hôpital Saint-Louis	1, avenue Claude-Vellefaux 75475 Paris cedex 10	01 42 49 49 49
Croix-Rouge française	22, boulevard Saint-Michel 75006 Paris	01 42 84 43 01
SCMGU SOS Médecins Île-de-France	87, boulevard de Port-Royal 75013 Paris	01 47 07 65 00
76 – SEINE-MARITIME		
Centre hospitalier universitaire Hôpital Charles-Nicolle	1, rue de Germont Cours Leschevin 76031 Rouen cedex	02 32 88 81 74
Centre hospitalier général Centre anti-amaril – Pavillon René-Vincent	55 bis, rue Gustave-Flaubert 76083 Le Havre cedex	02 32 73 37 80
Centre médical international des marins Centre médical François-1 ^{er}	1, rue Voltaire 76600 Le Havre	02 35 22 42 75
77 – SEINE-ET-MARNE		
Centre hospitalier général	Rue Fréteau-de-Pény 77011 Melun cedex	01 64 71 60 02
78 – YVELINES		
Centre hospitalier Saint-Germain Service de médecine	20, rue Armagis 78104 Saint-Germain-en-Laye	01 39 27 41 21
Centre hospitalier François-Quesnay Médecine interne – Maladies infectieuses et tropicales	2, boulevard Sully 78200 Mantes-la-Jolie	01 34 97 40 80/43 28
79 – DEUX-SÈVRES		
Centre hospitalier Georges-Renon	40, avenue Charles-de-Gaulle 79021 Niort	05 49 78 30 04
80 – SOMME		
Centre hospitalier universitaire Groupe Sud Centre de médecine des voyages	80054 Amiens cedex 1	03 22 45 59 75
81 – TARN		
Centre hospitalier général Dispensaire de prévention sanitaire	22, boulevard Sibille 81000 Albi	05 63 47 44 57/58

Organismes	Adresses	Téléphone
82 – TARN-ET-GARONNE		
Centre hospitalier Centre de vaccinations internationales et d'informations aux voyageurs	100, rue Léon-Cladel – BP 765 82013 Montauban cedex	04 90 49 35 00
83 – VAR		
Hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne	2, boulevard Sainte-Anne – BP 600 83800 Toulon-Naval	04 94 09 92 52/91 46/97 60
84 – VAUCLUSE		
Service communal d'hygiène et de santé Service de vaccination anti-amarile	116, rue Carreterie 84000 Avignon	04 90 27 68 16
85 – VENDÉE		
Service de prévention médico-sociale de Vendée	101, boulevard d'Angleterre 85000 La Roche-sur-Yon	02 51 36 02 34
86 – VIENNE		
Centre hospitalier universitaire Service des maladies infectieuses/ Hôpital de jour	Tour Jean-Bernard, H-1B 350, avenue Jacques-Cœur 86021 Poitiers cedex	05 49 44 38 26
87 – HAUTE-VIENNE		
Centre de vaccinations Direction Environnement-Santé	4, rue Jean-Pierre-Timbaud 87100 Limoges	05 55 45 62 04/63 02
90 – TERRITOIRE DE BELFORT		
Centre hospitalier Service de réanimation et maladies infectieuses	14, rue de Mulhouse 90016 Belfort cedex	03 84 57 46 46
92 – HAUTS-DE-SEINE		
Hôpital Raymond-Poincaré	104, boulevard Raymond-Poincaré 92380 Garches	01 47 10 77 70/52
Hôpital Ambroise-Paré Service de médecine interne	9, avenue Charles-de-Gaulle 92104 Boulogne	01 49 09 56 45
American Hospital of Paris	63, boulevard Victor-Hugo – BP 109 92202 Neuilly-sur-Seine cedex	01 46 41 27 38
Hôpital franco-britannique Service de pédiatrie	3, rue Barbès 92300 Levallois-Perret	01 46 39 22 22
Hôpital d'instruction des armées Percy	101, avenue Henry-Barbusse 92141 Clamart cedex	01 41 46 60 00
Axa Assistance France	26, rue Diderot 92130 Issy-les-Moulineaux	01 46 38 79 81
Centre hospitalier universitaire Louis-Mourier	178, rue des Renouillers 92701 Colombes cedex	01 47 60 63 23
93 – SEINE-SAINT-DENIS		
Hôpital Casanova	11, rue Danièle-Casanova 93200 Saint-Denis	01 42 35 62 10
Hôpital Avicenne	125, route de Stalingrad 93000 Bobigny	01 48 95 54 21
94 – VAL-DE-MARNE		
Hôpital des armées Bégin	69, avenue de Paris 94160 Saint-Mandé	01 43 98 47 34
Centre hospitalier de Bicêtre	78, rue du Général-Leclerc 94270 Le Kremlin-Bicêtre	01 45 21 33 21
Centre hospitalier intercommunal	40, allée de la Source 94190 Villeneuve-Saint-Georges	01 43 86 20 84
Aéroport Orly-Sud 103 Service médical	94386 Orly-Aérogare	01 49 75 45 14

Organismes	Adresses	Téléphone
95 – VAL-D'OISE		
Centre hospitalier de Gonesse	25, rue Pierre-de-Theilley – BP 71 95503 Gonesse cedex	01 34 53 20 33
Aéroport Roissy – Charles-de-Gaulle Service médical d'urgences et de soins	BP 20101 95711 Roissy CDG cedex	01 48 62 28 00/01
Aéroport Roissy – Charles-de-Gaulle Service médical du travail des CDR Lignes/PP ZM	Air-France, BP 10201 95703 Roissy CDG cedex	01 41 56 30 37
971 – GUADELOUPE		
Institut Pasteur de la Guadeloupe	Morne-Jolivière – BP 484 97165 Pointe-à-Pitre cedex	0590 89 69 40
972 – MARTINIQUE		
Laboratoire départemental d'hygiène	Boulevard Pasteur 97261 Fort-de-France cedex	0596 71 34 52
Centre de vaccinations internationales et d'informations aux voyageurs	Aéroport international Fort-de-France BP 279 97295 Le Lamentin cedex	0596 42 16 16
Centre hospitalier universitaire	BP 632 97261 Fort-de-France cedex	0596 75 15 75
973 – GUYANE		
Centre de prévention et de vaccination	Cité Mirza 97300 Cayenne	0594 30 25 85
Centre de prévention et de vaccination	Rue Léonce-Porré 97354 Rémire-Montjoly	0594 35 40 40
Centre de prévention et de vaccination	Rue Jacques-Lony 97351 Matoury	0594 35 60 84
Centre de santé	97317 Apatou	Tél./Fax : 0594 34 93 30
Centre de santé	97340 Grand-Santi	Tél./Fax : 0594 37 41 02
Centre de santé	97330 Camopi	Tél./Fax : 0594 37 44 02
Centre de santé	97316 Papaïchton	Tél./Fax : 0594 37 30 10
Centre de santé	Nouvelle Cité – Lotissement Créolisia 97350 Iracoubo	0594 34 62 54
Centre de prévention et de vaccination	Rue Hippolyte-Létard 97315 Sinnamary	0594 34 52 78
Centre de santé intégré	Rue Léonard-Domerger 97370 Maripasoula	0594 37 20 49
Centre de santé	Digue Joinville 97313 Saint-Georges-de-l'Oyapock	0594 37 02 10
Centre de prévention et de vaccination	Avenue Danton 97320 Saint-Laurent-du-Maroni	0594 34 11 47
Centre de prévention et de vaccination	Allée du Bac 97310 Kourou	0594 32 18 81
Centre de prévention et de vaccination	Lot Koulans 97360 Mana	0594 34 82 26
Centre de prévention et de vaccination	Rue Lionel-Bacé 97355 Macouria	0594 38 88 79
Centre de santé	1, rue du Général-de-Gaulle 97390 Regina	0594 27 06 51
Centre pénitencier de Cayenne Unité de consultations et de soins ambulatoires	La Matourienne, BP 150 97354 Rémire-Montjoly	0594 31 17 60

Organismes	Adresses	Téléphone
Centre hospitalier Andrée-Rosemon Unité des maladies infectieuses et tropicales	Avenue des Flamboyants, BP 6006 97306 Cayenne cedex	0594 39 50 50
974 – LA RÉUNION		
Centre hospitalier départemental Félix-Guyon	Bellepierre 97405 Saint-Denis cedex	0262 90 58 55
Centre hospitalier Sud-Réunion Service Pneumologie et Maladies infectieuses	BP 350 97448 Saint-Pierre cedex	0262 35 91 65
975 – SAINT-PIERRE-ET-MIQUELON		
Centre hospitalier François-Dunan	20, rue Maître-Georges-Lefevre BP 4216 97500 Saint-Pierre-et-Miquelon	0508 41 14 00

ANNEXE 9

Centres de vaccination antirabique*

Adresses	Contacts	Médecins responsables
01 – AIN		
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier de Fleyriat Service des urgences 01012 Bourg-en-Bresse	Tél. : 04 74 45 41 83 (ligne directe) Fax : 04 74 45 41 90	Dr MIGLIORE amigliore@ch-bourg01.fr
02 – AISNE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service d'accueil des urgences Rue Marcelin-Berthelot 02001 Laon cedex	Tél. : 03 23 24 34 97 Fax : 03 23 24 32 97	Dr Éric MENOT eric.menot@ch.laon.fr Dr Patricia Canepas-Duboisset patrizia.canepa-duboisset@ch-laon.fr
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service d'accueil et d'urgence 1, avenue Michel-de-l'Hospital BP 608 02321 Saint-Quentin cedex	Tél. : 03 23 06 72 02 Fax : 03 23 06 72 62	Dr DAVIGNY, Dr Bernard, Dr Mattheux, Dr Braconnier, Dr Chehoul, Dr Guimares
03 – ALLIER		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier 10, avenue du Général-de-Gaulle BP 609 03006 Moulins cedex	Tél. : 04 70 35 77 79 (Secrétariat : 04 70 35 76 72) Fax : 04 70 35 78 58	Dr AUZARY, Dr Aubin, Dr Houssais

* Liste mise à jour en mai 2005.

Adresses	Contacts	Médecins responsables
06 – ALPES-MARITIMES		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital de Cimiez 4, avenue Reine-Victoria – BP1179 06003 Nice cedex 1	Tél. : 04 92 03 44 11 (ligne directe) Fax : 04 92 03 42 71	Pr J.-P. BOCQUET, Dr Taillan, Dr Perez
08 – ARDENNES		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Corvisart 28, rue d'Aubilly 08000 Charleville-Mézières	Tél. : 03 24 58 78 14 Fax : 03 24 58 78 11	Dr C. PENALBA, Dr P. Lanoux, Dr J.-M. Galempoix
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service des urgences 3, avenue du Général-Marguerite 08200 Sedan	Tél. : 03 24 22 80 00 Fax : 03 24 22 80 38	Dr P. CHABOT chabot.P33@wanadoo.fr Dr Senasli
10 – AUBE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier général Service des urgences 101, avenue Anatole-France – BP 718 10003 Troyes	Tél. : 03 25 49 49 08 Fax : 03 25 49 49 50	Dr RUBIN, Dr Y. Immune
13 – BOUCHES-DU-RHÔNE		
<i>Centre antirabique</i> CHRU Hôpital Nord Service des maladies tropicales et infectieuses Chemin des Bourrellys 13915 Marseille cedex 20	Tél. : 04 91 96 81 97 (de 9h à 12h + répondeur 24 h/24) 06 77 02 53 34 (portable) Fax : 04 91 96 89 38	Dr SOAVI, Pr Jean Delmont, Pr Brouqui, Dr Gautret jpdelmont@ap-hm.fr
14 – CALVADOS		
<i>Centre antirabique</i> CHRU Côte de Nacre 16 ^e étage, Hôpital de jour 14033 Caen	Tél. : 02 31 06 47 17 Fax : 02 31 06 49 96	Pr VERDON
15 – CANTAL		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Henri-Mondor Département de médecine d'urgence Pavillon de médecine d'urgences 50, avenue de la République BP 229 15002 Aurillac cedex	Tél. : 04 71 46 56 28 Fax : 04 71 46 82 47	Dr J.-M. PHILIPPE jm.philippe@ch-aurillac.fr
16 – CHARENTE		
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier d'Angoulême Service de médecine interne 16470 Saint-Michel	Tél. : 05 45 24 40 91 Fax : 05 45 24 60 98	Dr BONNEFOY, Dr Riche
18 – CHER		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Jacques-Cœur 145, avenue F. Mitterrand – BP 603 18016 Bourges cedex	Tél. : 02 48 48 49 43 Fax : 02 48 48 48 02	Dr L. AARON Laurent-aaron@CH.bourges.fr Dr Y. Guimard yves.guimard@ch-bourges.fr
2B – HAUTE-CORSE		
<i>Centre antirabique</i> Mairie de Bastia Service communal d'hygiène et de santé (SCHS) 3, avenue Pierre-Guidichelli 20 410 Bastia cedex	Tél. : 04 95 55 97 60 Fax : 04 95 55 97 61 Samedi, dimanche et jours fériés : Commissariat de police, Tél. : 04 95 31 99 17	Dr Danielle ALFONSI

Adresses	Contacts	Médecins responsables
2A – CORSE-DU-SUD		
<i>Antenne antirabique</i> Conseil général CHR – Centre départemental de vaccination 18, boulevard Lantivry 20000 Ajaccio	Tél. : 04 95 29 15 90 Fax : 04 95 29 15 93	Dr Sylvie FERRARA
21 – CÔTE-D'OR		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier universitaire Service des maladies infectieuses et tropicales 10, bd Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny BP 77908 21034 Dijon cedex	Tél. : 03 80 29 34 36 Fax : 03 80 29 36 38	Pr H. PORTIER henri.portier@chu-dijon.fr Pr P. CHAVANET pascal.chavanet@chu-dijon.fr Dr M. Buisson, Dr L. Piroth, Dr M. Grappin
22 – CÔTES-D'ARMOR		
<i>Centre antirabique</i> CHG La Beauchée Service de médecine interne et maladies infectieuses – BP 67 22023 Saint-Brieuc cedex	Tél. : 02 96 01 70 66 Fax : 02 96 01 73 43	Dr E. DUHAMEL
23 – CREUSE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier général Service des urgences 39, avenue de la Sénatorerie BP 159 23011 Guéret cedex	Tél. : 05 55 51 70 10 Fax : 05 55 51 70 67 urg.samu23@mail.sil.fr	Dr D. SABOT, Dr Dumas, Dr Kocak
25 – DOUBS		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Saint-Jacques Service des maladies infectieuses et tropicales 2, place Saint-Jacques 25030 Besançon cedex	Tél. : 03 81 21 82 09 Fax : 03 81 21 87 72 vaccinations@chu-Besancon.fr	Dr J.-M. ESTAVOYER, Dr Porte Samedi, dimanche et jours fériés, Tél. : 03 81 66 81 66 (poste 12801)
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Urgences – SMUR 2, faubourg Saint-Étienne – BP 329 25304 Pontarlier cedex	Tél. : 03 81 38 53 60 Fax : 03 81 38 53 41	Dr P. MARGUET p.marguet@ch-pontarlier.rss.fr Dr J.-F. Boilan, Dr R. Salembier
27 – EURE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier général 17, rue Saint-Louis 27023 Évreux cedex	Tél. : 02 32 33 80 97 Fax : 02 32 33 81 78	Dr Françoise DENIS, Dr Lansari
29 – FINISTÈRE		
<i>Centre antirabique</i> CHU La Cavale Blanche Service médecine interne 2 et maladies infectieuses Boulevard Tanguy-Prigent 29609 Brest cedex	Tél. : 02 98 34 72 04 Fax : 02 98 34 71 93 rozenz@libertysurf.fr	Pr M. GARRE, Dr Le Berre
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier intercommunal de Cornouaille Service de réanimation 14, avenue Yves-Thépot – BP 1757 29107 Quimper cedex	Tél. : 02 98 52 65 15 Fax : 02 98 52 62 67	Dr P. HUTIN p.hutin@ch-cornouaille.fr Dr Conan, Dr Sparfel, Dr Rizcallah

Adresses	Contacts	Médecins responsables
31 – HAUTE-GARONNE		
<i>Centre antirabique</i> Service des maladies infectieuses et tropicales CHR de Purpan Place du Docteur-Baylac 31059 Toulouse cedex	Tél. : 05 61 77 21 62/ 05 61 77 22 33 (standard) Fax : 05 61 77 93 06 vaccinations.smit@chu-toulouse.fr	Dr B. MARCHOB, Dr S.Khatibi, Dr E. Pillet, Dr S. de Saintignon, Dr V. Naheix
33 – GIRONDE		
<i>Centre antirabique</i> CHU – Groupe Pellegrin-Tripode Service Maladies infectieuses et médecine interne Place Amélie-Raba-Léon 33076 Bordeaux cedex	Tél. : 05 56 79 55 23/ 05 56 79 55 78 (RV Consultations) Fax : 05 56 79 61 73	Dr MOITON moitonmarie@aol.can Pr RAGNAUD jean-marie.ragnaud@chu-aquitaine.fr
34 – HÉRAULT		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Gui-De-Chauliac Service des maladies infectieuses A 80, avenue Augustin-Fliche 34295 Montpellier cedex 5	Tél. : 04 67 33 77 05 (consultations) Fax : 04 67 33 77 09	Pr J. REYNES j-reynes@chu-montpellier.fr
35 – ILLE-ET-VILAINE		
<i>Centre antirabique</i> CHRU Pontchaillou Clinique des maladies infectieuses – Réanimation médicale 2, rue Henri-Le-Guilloux 35033 Rennes cedex 9	Tél. : 02 99 28 95 64/ 02 99 28 42 38 Fax : 02 99 28 24 52	Dr SOUALA faouzi.souala@chu-rennes.fr Dr C. ARVIEUX cedric.arvieux@univ.rennes1.fr Dr P. Tattevin, Dr Roussel
36 – INDRE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier général Service de médecine interne D 216, avenue de Verdun – BP 585 36019 Châteauroux cedex	Tél. : 02 54 29 60 04 Fax : 02 54 29 60 60	Dr ALLAIS, Dr Marsaudon, Dr C. Renauld
37 – INDRE-ET-LOIRE		
<i>Centre antirabique</i> CHU Bretonneau Service des maladies infectieuses 2 bis, boulevard Tonnelé 37044 Tours cedex	Tél. : 02 47 47 37 14/ 02 47 47 37 66 Fax : 02 47 47 37 31	Pr J.M. BESNIER besnier@med.univ-tours.fr Pr P. CHOUTET choutet@med.univ-tours.fr Dr F. Bastides
38 – ISÈRE		
<i>Centre antirabique Infectiologie</i> Centre hospitalier universitaire BP 217 38043 Grenoble cedex 9	Tél. : 04 76 76 54 45 Fax : 04 76 76 55 69	Pr J.-P. STAHL JPStahl@chu-grenoble.fr Dr P. Pavese PPavese@chu-grenoble.fr Dr J.-P. Brion
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier Service de médecine 38480 Pont-de-Beauvoisin	Tél. : 04 76 32 64 63 Fax : 04 76 32 64 66	Dr LAGRANGE
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier Pierre-Oudot Service des urgences 35, avenue du Maréchal-Leclerc 38317 Bourgoin-Jallieu cedex	Tél. : 04 74 27 30 82 Fax : 04 74 27 30 96	Dr HAMON
39 – JURA		
<i>Antenne antirabique</i> CHG – Service de médecine 5 110, rue Regard – BP 364 39016 Lons-le-Saunier cedex	Tél. : 03 84 35 60 43 Fax : 03 84 35 60 70	Dr B. DUVERT

Adresses	Contacts	Médecins responsables
42 – LOIRE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service des urgences 28, rue de Charlieu – BP 511 42328 Roanne cedex	Tél. : 04 77 44 30 00 Fax : 04 77 23 72 42	Dr CHAUMENTIN gillesChaumentin@ch-roanne.fr Dr Cannamela, Dr Moiron, Dr Fabre, Dr Guérin, Dr Michel
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Bellevue Pavillon 1 bis Boulevard Pasteur 42055 Saint- Étienne cedex 2	Tél. : 04 77 42 77 22 Fax : 04 77 12 78 24/ 04 77 12 77 89 (Consultations)	Pr F. LUCHT fredericlucht@chu-st-etienne.fr
43 – HAUTE-LOIRE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Émile-Roux Service d'accueil et d'urgences Boulevard du Dr-Chantermesse 43012 Le Puy-en-Velay cedex	Tél. : 04 71 04 38 85 Fax : 04 71 04 35 62	Dr D. Briat, Dr J. Treuil, Dr S. Zeria
44 – LOIRE-ATLANTIQUE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier universitaire Place Alexis-Ricordeau 44035 Nantes cedex 01	Tél. : 02 40 08 30 77 Fax : 02 40 08 30 79	Dr F. RAFFI
45 – LOIRET		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital de La Source 14, avenue de l'Hôpital – BP 6709 45067 Orléans cedex 2	Tél. : 02 38 51 43 61 Fax : 02 38 51 49 63/41 53	Dr G. CALAMY
49 – MAINE-ET-LOIRE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier universitaire Service des maladies infectieuses et tropicales 4, rue Larrey 49033 Angers cedex 01	Tél. : 02 41 35 36 57 Fax : 02 41 35 46 20	Pr PICHARD, Pr Achard, Pr Chabasse, Dr de Gentille, Dr Chennebault
51 – MARNE		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Robert-Debré Avenue du Général-Kœnig 51092 Reims cedex	Tél. : 03 26 78 87 01 Fax : 03 26 78 40 90	Dr STRADY astrady@chu-reims.fr Dr Jaussaud, Dr Rouger, Dr Remy, Dr Beguinot
52 – HAUTE-MARNE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service de médecine A 2, rue Jeanne-d'Arc – BP 514 52014 Chaumont cedex	Tél. : 03 25 30 70 18 Fax : 03 25 30 70 67 SERVICE.MEDECINE.A@wanadoo.fr	Dr B. ROTHHAHN, Dr Quatresous
53 – MAYENNE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service de médecine 7 33, rue du Haut-Rocher – BP 1525 53015 Laval cedex	Tél. : 02 43 66 51 53 Fax : 02 43 66 50 36	Dr J.-C. HOEL jean-claude.hoel@chlaval.fr
54 – MEURTHE-ET-MOSELLE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier universitaire Hôpitaux de Brabois Service des maladies infectieuses et tropicales Tour P.-L. Drouet, rue du Morvan 54511 Vandœuvre cedex	Tél. : 03 83 15 40 06 Fax : 03 83 15 35 34	Pr T. MAY t.may@chu-nancy.fr Pr Rabaud, Dr Lecompte, Dr Sevilacqua, Dr Thomas, Dr Petitfrère

Adresses	Contacts	Médecins responsables
55 – MEUSE		
<i>Centre antirabique</i> CHG – Hôpital Saint-Nicolas Service des urgences 2, rue d'Anthouard – BP 713 55107 Verdun cedex	Tél. : 03 29 83 83 83 Fax : 03 29 83 83 00 (Samu)	Dr FREMONT, Dr André, Dr Braun, Dr Bagnon, Dr Besnard, Dr Deleau, Dr Fardouet, Dr Ziegler
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier Boulevard d'Argonne – BP 510 55 012 Bar-le-Duc cedex	Tél. : 03 29 45 88 88 (poste 7992) Fax : 03 29 45 15 76	Dr REINSBERGER
57 – MOSELLE		
<i>Centre antirabique</i> CHR – Hôpital Bon-Secours 1, place Ph.-de-Vigneulles – BP 81065 57038 Metz cedex 01	Tél. : 03 87 55 39 97 Fax : 03 87 55 36 20 almu@wanadoo.fr	Dr AUSSEDAT, Dr Ruhlmann
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier Saint-Nicolas Service de médecine II 25, avenue du Général-de-Gaulle 57402 Sarrebourg cedex	Tél. : 03 87 23 24 80/81 Fax : 03 87 23 24 79	Dr GRILLAT, Dr Franquet
58 – NIÈVRE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service de médecine BI, BII, C et hémodialyse 1, avenue Colbert – BP 809 58020 Nevers cedex	Tél. : 03 86 93 72 00 Fax : 03 86 93 72 35	Dr J.-C. LEBAS DE LA COUR
59 – NORD		
<i>Centre antirabique</i> Institut Pasteur de Lille 1, rue du Pr-Calmette – BP 245 59019 Lille cedex	Tél. : 03 20 87 79 80 Fax : 03 20 87 71 38 secretariat.vaccination@pasteur-lille.fr	Pr CAMUS daniel.camus@pasteur-lille.fr Dr Inglebert, Dr Masson, Dr Dutoit, Dr Gourlet
60 – OISE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Unité d'accueil et d'urgences – Service Porte 8, avenue Henri-Adnot ZAC de Mercières 60321 Compiègne cedex	Tél. : 03 44 23 63 88 (accueil) Fax : 03 44 23 63 86	Dr DUCASTEL, Dr Bensouan, Dr Veysseir, Dr Lamour
63 – PUY-DE-DÔME		
<i>Centre antirabique</i> CHU Hôtel-Dieu Pavillon Villemain-Pasteur Boulevard Léon-Malfreyt – BP 69 63003 Clermont-Ferrand cedex 1	Tél. : 04 73 75 00 65 (consulta- tions) Fax : 04 73 75 00 67	Pr J. BEYTOUT jbeytout@chu-clermontferrand.fr Dr Dydymski sdydymski@chu-clermontferrand.fr Dr Piollet
64 – PYRÉNÉES-ATLANTIQUES		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service de médecine II 4, boulevard Hauterive – BP 1156 64011 Pau Université cedex	Tél. : 05 59 92 49 13 Fax : 05 59 72 67 15 ch.pau@sudfr.com	Dr G. GRIÈRE, Dr E. Monlun, Dr B. Noyer
65 – HAUTES-PYRÉNÉES		
<i>Antenne antirabique</i> CHIC Tarbes – Vic-en-Bigorre Boulevard de-Lattre-de-Tassigny BP 1330 65013 Tarbes cedex	Tél. : 05 62 51 48 85 Fax : 05 62 51 58 48	Dr G. LARRE

Adresses	Contacts	Médecins responsables
67 – BAS-RHIN		
<i>Centre antirabique</i> Institut d'hygiène Faculté de médecine 4, rue Kirschleger 67085 Strasbourg cedex	Tél. : 03 90 24 38 39 Fax : 03 90 24 38 53	Pr D. CHRISTMANN, Dr Hommel christophe.hommel@chru-strasbourg.fr Dr Latrech, Dr Bles catherine.latrech@chru-strasbourg.fr
68 – HAUT-RHIN		
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier Émile-Muller Service endoscopie 20, rue du Dr-Laennec – BP 1370 68070 Mulhouse cedex	Tél. : 03 89 64 70 35 Fax : 03 89 64 70 10	Dr SONDAG, Dr Bors, Dr Bader, Dr Claude
69 – RHÔNE		
<i>Centre antirabique</i> ISBA Santé-Prévention 7, rue Jean-Marie-Chavant 69007 Lyon	Tél. : 04 72 76 88 66 Fax : 04 72 76 88 60 isbalyon@isbasante.com	Dr C. DE LA CELLE, Dr M.-C. Montagne, Dr H. Ferra, Dr N. Deeb
71 – SAÔNE-ET-LOIRE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier 7, quai de l'Hôpital – BP 120 71321 Chalon-sur-Saône cedex	Tél. : 03 85 44 65 84 (ligne directe) Fax : 03 85 44 67 20	Dr LUBINEAU
72 – SARTHE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service des urgences, Unité 53 194, avenue Rubillard 72037 Le Mans cedex	Tél. : 02 43 43 27 99 Fax : 02 43 43 24 39	Dr Y. LE CAM ylecam@ch-lemans.fr Dr Ph. Bourrier pbourrier@ch-lemans.fr
73 – SAVOIE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service des maladies infectieuses BP 1125 73011 Chambéry cedex	Tél. : 04 79 96 58 47 Fax : 04 79 96 51 71 infectio@ch-chambery.fr	Dr O. ROGEAUX, Dr Magnen, Dr Penas, Dr Biavat, Dr Bouchet christiane.bouchet@ch-chambery.rss.fr
74 – HAUTE-SAVOIE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier de la Région annécienne Service de médecine interne et maladies infectieuses 1, avenue du Muséum – BP 2333 74011 Annecy cedex	Tél. : 04 50 88 33 71 Fax : 04 50 88 31 55 vaccination@ch-annecy.fr Urgences 24h/24 : 04 50 88 30 68	Dr BRU, Dr Gaillat, Dr Walter, Dr Bensalem
75 – PARIS		
<i>Centre antirabique</i> Institut Pasteur 209, rue de Vaugirard 75015 Paris	Tél. : 01 40 61 38 51 (le matin) 01 45 68 87 55 (l'après-midi) – 01 40 61 38 60 (secrétariat des consultations) Fax : 01 40 61 38 39	Dr ROTIVEL yrotivel@pasteur.fr Dr GOUDAL mgoudal@pasteur.fr Dr Simon De Fantis, Dr Pérignon
76 – SEINE-MARITIME		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Charles-Nicolle 1, rue de Germont 76031 Rouen cedex	Tél. : 02 32 88 66 80 Fax : 02 32 88 81 28	Dr J.-M. DROY jean-michel.droy@chu-rouen.fr Dr A. Polbos annie.polbos@chu-rouen.fr
<i>Centre antirabique</i> Hôpital J. Monod Accueil médico-chirurgical Adultes BP 24 76083 Le Havre cedex	Tél. : 02 32 73 34 16 Fax : 02 32 73 31 12	Dr BRIQUET, Dr Legendre

Adresses	Contacts	Médecins responsables
77 – SEINE-ET-MARNE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Marc-Jacquet Service de réanimation 77011 Melun cedex	Tél. : 0164 7160 02/ 0164 7160 26 Fax : 0164 7162 14	Dr GIZOLME
79 – DEUX-SÈVRES		
<i>Antenne antirabique</i> Fédération Médecine Réanimation Centre hospitalier Unité d'infectiologie 40, avenue Charles-de-Gaulle 79021 Niort cedex	Tél. : 05 49 78 30 88 Fax : 05 49 78 35 63	Dr TEXEREAU, Dr J.-M. Descamps
80 – SOMME		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier universitaire Service d'accueil des urgences Place Victor-Pauchet 80054 Amiens cedex 1	Tél. : 03 22 66 83 85 Fax : 03 22 66 83 89	Pr B. NEMITZ
83 – VAR		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital d'Instruction des Armées Sainte-Anne Boulevard Sainte-Anne 83800 Toulon-Armées	Tél. : 04 94 09 92 06 Service de garde : 04 94 09 97 30 Fax : 04 94 09 96 37 labo.hiastanne@free.fr	Dr AGUILON, Dr Menard, Dr Muzellec, Dr Brisou
86 – VIENNE		
<i>Centre antirabique</i> CHU La Milétrie Service des maladies infectieuses 350, avenue Jacques-Cœur – BP 577 86021 Poitiers cedex	Tél. : 05 49 44 38 26/ 05 49 44 40 04 Fax : 05 49 44 45 11	Pr B. BECO-GIRAUDON b.becq-giraudon@chu-poitiers.fr Dr Le Moal g.lemoal@chu-poitiers.fr
87 – HAUTE-VIENNE		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital universitaire Dupuytren Service des maladies infectieuses et tropicales 2, avenue Martin-Luther-King 87042 Limoges cedex	Tél. : 05 55 05 66 61 Fax : 05 55 05 66 48	Pr P. WEINBRECK pierre.weinbreck@unilim.fr Dr J.-P. Rogez, Dr J.-A. Gandji
88 – VOSGES		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Jean-Monnet Service de médecine A 3, avenue R. Schuman 88021 Épinal cedex	Tél. : 03 29 68 73 02 Fax : 03 29 31 05 16	Dr M.-H. SCHUHMACHER, Dr P. Beguinot, Dr M. Auburtin, Dr F. Colnot, Dr J.-L. Alexandre
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Saint-Charles 26, rue du Nouvel-Hôpital 88107 Saint-Dié cedex	Tél. : 03 29 52 83 99 Fax : 03 29 52 83 91	Dr CELZARD, Dr Claudon, Dr Tridon
89 – YONNE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service des urgences 2, boulevard de Verdun 89011 Auxerre	Tél. : 03 86 48 48 48 (poste 6955) Fax : 03 86 48 48 00	Dr DUCHE
90 – TERRITOIRE-DE-BELFORT		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier général Service Samu-Urgences-Accueil 14, rue de Mulhouse 90016 Belfort cedex	Tél. : 03 84 57 40 01 Fax : 03 84 57 44 00	Dr KARA, Dr Braun, Dr Roy mroy@ch-belfort-montbeliard-rsf.fr Dr Dard

Adresses	Contacts	Médecins responsables
974 - LA RÉUNION		
<i>Centre antirabique</i> CHD Félix-Guyon Service de médecine interne/UCSA Bellepierre 97405 Saint-Denis cedex	Tél. : 0262 90 54 50 Fax : 0262 90 77 88 sante-voyages@chd-fguyon.fr	Dr J.-L. YVIN, Dr Anne-Lise Daval (0262 90 58 62)
971 - GUADELOUPE		
<i>Centre antirabique</i> Institut Pasteur de Guadeloupe Morne-Jolivière BP 484 97165 Pointe-à-Pitre	Tél. : 0590 82 97 30 Fax : 0590 83 53 67	Dr GOURSAUD
973 - GUYANE		
<i>Antenne antirabique</i> Centre de santé 97317 Apatou	Tél. : 0594 31 41 76 (par radio départementale entre 8 h/8 h 30 et 17 h/17 h 30)	
<i>Centre antirabique</i> Institut Pasteur de Guyane BP 6010 97306 Cayenne cedex	Tél. : 0594 29 26 00/17 Fax : 0594 30 94 16/99 16	Dr J. MORVAN, Dr J. GARDON
<i>Antenne antirabique</i> Centre de santé 97340 Grand Santi	Tél. : 0594 37 41 02	
<i>Antenne antirabique</i> Centre médico-chirurgical Avenue Léopold-Héder 97310 Kourou	Tél. : 0594 32 15 55	
<i>Antenne antirabique</i> Centre de santé intégré Rue Léonard-Domerger 97370 Maripasoula	Tél. : 0594 37 20 49	
<i>Antenne antirabique</i> Centre de santé 97313 Saint-Georges-de-l'Oyapock	Tél. : 0594 37 00 68	
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier Avenue du Général-de-Gaulle 97320 Saint-Laurent-du-Maroni	Tél. : 0594 34 10 37	

ANNEXE 10

Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole

Questions-réponses pour rassurer en cas de réticences à cette vaccination¹

1. Pourquoi vacciner mon enfant contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ?

La rougeole, les oreillons et la rubéole sont le plus souvent des maladies sans gravité. Mais, parfois, elles donnent lieu à des complications graves, voire – dans le cas de la rougeole – mortelles. Par exemple, la panencéphalite subaiguë sclérosante survenant après la rougeole est cause de handicap mental irréversible; la rubéole chez la femme enceinte peut engendrer des malformations graves de son enfant; enfin, les oreillons peuvent induire des pertes d'audition chez l'enfant. Or il n'existe à ce jour aucun traitement curatif contre la rougeole, ni contre la rubéole ou les oreillons. Vacciner contre ces maladies permet de les éviter. La réponse immunitaire qui suit la vaccination ressemble à celle qui suit l'infection naturelle.

Selon les données de surveillance et les études conduites en Europe et aux États-Unis, les complications les plus courantes de la rougeole sont la diarrhée (5-13 %), l'otite moyenne aiguë (3-5 %), la pneumonie virale ou bactérienne (1-7 %). D'autres complications sont graves, mais aussi plus rares : l'encéphalite aiguë postrougeoleuse, survenant le plus souvent une à deux semaines après l'éruption (0,2 à 0,3 % ou 0,05 à 0,1 %, selon les estimations); la panencéphalite subaiguë sclérosante, survenant en moyenne sept ans après l'éruption (0,5 à 4/10⁵)². Le risque de complications graves existe à tout âge; cependant, elles sont plus fréquentes avant 1 an et après 20 ans [1]. Concernant la rubéole, le risque de malformation du fœtus est maximal pendant les vingt premières semaines de la grossesse, où il peut donner lieu à des avortements spontanés ou à des malformations multiples d'organes. Les oreillons peuvent se compliquer de méningite, beaucoup plus rarement d'encéphalite (1 à 2 cas sur 10 000). Des

1. Ce texte a été validé par le Comité technique des vaccinations le 12 mai 2005.

2. Rapport InVS soumis au Groupe de travail Rougeole 2004.

orchites sont possibles après la puberté, mais sont exceptionnellement à l'origine de stérilité. En revanche, les oreillons peuvent induire des pertes d'audition neurosensorielles (5 cas sur 100 000) et, avant la vaccination, ils représentaient une cause significative de surdité acquise chez l'enfant [2].

2. Les complications sérieuses de la rougeole ne sont-elles pas réservées aux pays en voie de développement ?

Les complications sévères de la rougeole sont effectivement beaucoup plus fréquentes chez les enfants malnutris des pays en voie de développement, mais elles se produisent également dans les pays industrialisés. Aux États-Unis, par exemple, on comptait de 2 à 3 décès pour 1 000 cas de rougeole dans les années quatre-vingt-dix [2]. Avant la généralisation de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, le nombre des décès dus à la rougeole en France se situait entre 15 et 30 tous les ans³. Par ailleurs, la rougeole est très contagieuse. Elle se transmet très facilement, quelles que soient les conditions d'hygiène. En l'absence de vaccination, la rougeole affecte pratiquement chaque personne avant l'adolescence.

Le virus de la rougeole continue à circuler, même à l'intérieur d'une population vaccinée comportant alors relativement peu de sujets réceptifs. En France, jusqu'en 1988, le nombre de décès annuels dus à la rougeole se situait entre 15 et 30 et, depuis 1989, il est de 1 à 10. Les causes principales de décès rapportées sont les encéphalites. Le nombre de panencéphalites subaiguës sclérosantes notifiées est passé de 25 en 1980 à 3 en 1996. Au cours de la même période, le nombre d'encéphalites aiguës postrougeoleuses recensées a également beaucoup diminué, passant de 20 à 30 cas au début des années quatre-vingt à moins de 5 cas en 1995-1996. Ces résultats peuvent être attribués à la vaccination⁴.

3. Mais on n'entend plus parler en France de rougeole, ni d'oreillons ou de rubéole, et je n'en ai pas vu parmi les enfants que je connais.

C'est parce que la vaccination est efficace ! Dans la plupart des régions de France, la très grande majorité des enfants est vaccinée contre ces maladies. Mais, dans d'autres régions, de nombreux enfants ne sont pas vaccinés ou sont vaccinés trop tard dans l'enfance pour empêcher la transmission des virus. Cela est particulièrement vrai pour la rougeole. Des épidémies sont donc toujours possibles. En 2003, il y a eu 259 cas de rougeole rapportés dans les départements de Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca). Par ailleurs, certains enfants arrivant de pays étrangers n'ont pas été vaccinés et peuvent transmettre la maladie. Actuellement, la plupart des cas de rougeole sur le continent américain sont importés.

La rougeole a été une maladie à déclaration obligatoire (MDO) de 1945 à 1985. Depuis, les données d'incidence sont extrapolées à partir des notifications d'un réseau Sentinelles. Elle est redevenue une MDO en 2005. L'incidence nationale estimée est passée de 300 000 cas par an en 1985 à moins de 5 200 cas en 2002. En 2003, on dénombre 10 500 cas. Ces résultats traduisent l'efficacité vaccinale. Néanmoins, il persiste des épidémies. Les Alpes-de-Haute-Provence ont été le département le plus touché par l'épidémie de 2003, avec 39,4 cas pour 100 000 habitants [3]. La couverture vaccinale dans les départements de Paca était

3. Données du CépiDc.

4. Données de l'Institut national de veille sanitaire (réseau Renaroug).

la plus basse de France et variait (en 2001) entre 59 et 84 %, alors qu'il est nécessaire de dépasser 95 % de couverture vaccinale dans la population infantile pour éviter les flambées épidémiques. Ce pourcentage, à l'âge de 24 mois, n'est atteint que dans deux départements. Dans d'autres départements, un certain rattrapage se fait au-delà de cet âge, sans que soit atteint le niveau d'immunité permettant l'interruption de la circulation du virus.

Le virus de la rubéole continue à circuler en France avec des pics d'incidence des infections rubéoleuses tous les 3-4 ans. En 2002, le taux d'incidence de rubéoles congénitales observé était inférieur à 3 cas pour 100 000 naissances vivantes. Cependant, ce taux n'inclut pas les interruptions médicales de grossesse liées à une infection rubéoleuse au cours de la grossesse, ce qui témoigne d'une insuffisance de protection immunitaire des femmes [4].

Pour les oreillons comme pour la rougeole, une couverture vaccinale insuffisante pourrait permettre l'émergence de cas chez les adolescents et les adultes jeunes.

4. Mon enfant a déjà eu une première dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Cela ne suffit-il pas ?

Une seule dose suffira le plus souvent à protéger votre enfant contre ces trois maladies. Pourtant, il a été démontré qu'une minorité d'enfants ne fabrique pas d'anticorps après cette première dose. Si votre enfant appartient à cette minorité, il risque de contracter la rougeole, la rubéole ou les oreillons. Mais il pourra aussi contribuer à la résurgence d'épidémies en augmentant le nombre de personnes capables de transmettre la maladie.

On estime que 5 à 10 % des individus vaccinés ne répondent pas à la première dose contre la rougeole. Des études ont montré qu'au moins 90 % de ceux qui n'ont pas répondu à la première dose répondront à la seconde. Des pourcentages un peu plus élevés de personnes ne répondent pas à la première dose contre les oreillons. On ne peut jamais vacciner 100 % de la population (en raison des rares contre-indications, mais aussi du fait de personnes échappant au système de soins). Pour éviter le risque de flambées épidémiques et pour stopper la transmission endémique du virus, une couverture vaccinale de 95 % est nécessaire pour les deux doses [1]. Cette stratégie vaccinale à deux doses a permis l'élimination de la rougeole dans un pays comme la Finlande.

5. On m'a dit qu'on pouvait attraper la rougeole même en étant vacciné : est-ce exact ?

Cela peut se produire, mais c'est un événement rare, car le vaccin contre la rougeole est très efficace et a permis de réduire de façon importante le nombre de cas de cette maladie. Cela peut se produire chez les enfants qui n'ont reçu qu'une seule dose de vaccin, d'où la recommandation de deux doses.

En France, depuis 1983, la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole a réussi à faire baisser considérablement la morbidité et la mortalité dues à la rougeole [5]. Cependant, l'absence actuelle de la généralisation de la seconde dose d'une part, et des taux de couverture vaccinale insuffisants dans certaines régions d'autre part, contribuent à la circulation des virus et créent des poches de populations réceptives.

6. Et si mon enfant a déjà eu la rougeole et/ou la rubéole et/ou les oreillons, faut-il le faire vacciner ?

Beaucoup d'autres maladies de la petite enfance produisent de la fièvre et des éruptions ; c'est pourquoi il est difficile de diagnostiquer la rougeole, et encore plus la rubéole, à l'examen clinique. Il n'est donc pas certain que votre enfant ait bien eu la rougeole

ou la rubéole. De même, la tuméfaction des glandes parotides situées sous les oreilles (manifestation classique des oreillons) est actuellement rarement due aux oreillons. Il n'y a pas de risque à vacciner une personne qui a déjà eu la maladie et celle-ci sera en outre protégée contre les deux autres maladies.

Le diagnostic reposait jusqu'à présent essentiellement sur la notion de contagé et les manifestations cliniques. Cependant toutes les maladies avec exanthème maculo-papuleux (éruptions morbilliformes fébriles) peuvent être confondues avec la rougeole ou la rubéole : exanthème subit ou sixième maladie (roséole), mégalérythème épidémique, mononucléose infectieuse, infection par entérovirus, acrodermite papuleuse infantile, voire scarlatine, fièvre boutonneuse méditerranéenne, rash toxi-allergique et maladie de Kawasaki. De même, les parotidites actuelles sont rarement ourliennes.

En outre, la valeur positive prédictive (VPP) du diagnostic clinique de la rougeole, c'est-à-dire la proportion réelle de rougeoles parmi les cas répondant aux critères de la définition clinique, diminue lorsque la prévalence de la maladie devient moins importante. Ainsi, on ne peut se contenter d'un diagnostic clinique de rougeole qui doit être confirmé par la mise en évidence dans le sang d'IgM spécifiques ou l'augmentation franche du titre des anticorps, en s'assurant qu'il n'y a pas eu de vaccination récente [2].

7. Le vaccin peut-il donner lieu à des événements indésirables ?

Les événements indésirables les plus courants sont une fièvre et une éruption cutanée bénigne pouvant ressembler à la rougeole et débutant 5 à 12 jours après l'injection.

Une fièvre supérieure ou égale à 39,4° se produit chez 5 à 15 % des individus vaccinés entre les 5^e et 12^e jours suivant la vaccination et dure de 1 à 2 jours. Une éruption se produit chez environ 5 % des individus vaccinés, également entre les 5^e et 12^e jours, et dure de 1 à 3 jours [1].

Une analyse des données de pharmacovigilance disponibles pour ces vaccins sur une période similaire de commercialisation dans le monde confirme leur bonne tolérance avec un taux de notifications global (toutes gravités confondues) de 1,25 cas pour 100 000 doses vaccinales. Fièvre, rash et réactions transitoires et d'intensité modérée au site d'injection prédominent. Par ailleurs, de nombreuses études n'ont pas trouvé de lien entre la vaccination et les troubles autistiques, comme cela avait été évoqué au Royaume-Uni.

*Les complications graves sont exposées dans le **tableau I**, comparées à celles suivant l'infection naturelle [6].*

8. Mais on donne beaucoup plus de vaccins aux enfants aujourd'hui qu'autrefois !

Oui, le nombre de vaccins administrés au cours de l'enfance a augmenté et de nombreuses maladies de l'enfance sont ainsi évitées. Mais aujourd'hui les enfants reçoivent, avec chaque vaccin, moins d'antigènes⁵ que dans le passé. Cela est possible grâce à l'évolution technologique permettant de produire des vaccins avec des antigènes mieux sélectionnés, mieux purifiés, mieux tolérés, tout en étant aussi protecteurs.

La biotechnologie utilisée dans la production des vaccins a progressé, en particulier en matière de purification. Par exemple, les nouveaux procédés permettent de produire des vaccins acellulaires (comme le vaccin contre la coqueluche), débarrassés des extraits cellulaires ayant servi

5. Antigènes : fragments de microbes qui stimulent les défenses immunitaires.

TABLEAU I

Les risques de complications graves de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

Complications	Risques suite à une infection naturelle	Risques suite à une vaccination
Otite moyenne	7 % à 9 %	0
Pneumonie	1 % à 6 %	0
Diarrhée	6 %	0
Pancéphalite sclérosante subaiguë	1/100 000	0
Encéphalomyélite postinfectieuse	0,5-1/1 000	1/1 000 000*
Thrombocytopénie	(risque existant, mais non quantifié)	1/30 000
Mort	0,1-1/1 000**	0

* Ce chiffre est celui de l'incidence des encéphalites (comportant des enfants vaccinés et non vaccinés), qui ne sont donc pas nécessairement imputables au vaccin.

** Ce chiffre concerne les pays développés.

à la production, ou de produire des vaccins à base de protéines recombinantes par génie génétique. Ces avancées limitent ainsi le nombre d'antigènes injectés aux seules fractions utiles pour une immunité protectrice d'efficacité comparable, tout en limitant les événements indésirables des vaccins.

9. Et le fait que le vaccin contre la rougeole soit la plupart du temps combiné avec deux autres vaccins ? Trois vaccins administrés en même temps, n'est-ce pas trop ?

L'avantage du vaccin combiné, c'est que votre enfant n'est piqué qu'une fois au lieu de trois. Or l'association de ces trois vaccins n'altère en rien la réaction du système immunitaire, qui peut répondre simultanément à de nombreux antigènes.

Répondre à plusieurs antigènes à la fois n'a pas de conséquences : le nouveau-né, par exemple, est d'emblée capable de réactions de protection contre les milliards d'antigènes qu'il rencontre dans l'environnement dans les heures qui suivent sa venue au monde [7]. Avant même la naissance, l'être humain développe la capacité de réagir aux antigènes.

Les études ont montré que le système immunitaire humain a une capacité très importante de répondre aux antigènes. Selon les modélisations, un nourrisson pourrait répondre à quelque 10 000 antigènes administrés en même temps : en d'autres termes, si l'on administrait onze vaccins à la fois, on n'« utiliserait » que 0,1 % de son système immunitaire [7].

10. Que met-on dans les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ?

Le principe de la vaccination consiste à injecter un antigène, c'est-à-dire à provoquer une réaction immunitaire protectrice de l'organisme sans provoquer la maladie. Les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole contiennent des virus vivants atténués qui induisent une infection bénigne. Ils contiennent également des conservateurs et des stabilisateurs.

Les virus du vaccin sont produits sur cultures cellulaires et passent par plusieurs étapes de purification. La néomycine est utilisée dans le milieu de culture pour empêcher sa contamination.

tion par des bactéries; le sorbitol et la gélatine hydrolysée servent de stabilisants. Les quantités d'ovalbumine contenues dans le vaccin sont infimes, de sorte que l'allergie à l'œuf n'est plus une contre-indication à la vaccination, mais doit faire l'objet d'une précaution d'emploi.

11. Mon enfant est malade aujourd'hui; est-il contre-indiqué de le faire vacciner ?

L'efficacité du vaccin et le risque d'événements indésirables ne varient pas pour un enfant souffrant d'une maladie bénigne telle que la fièvre, le rhume, la diarrhée, une otite... En revanche, la réponse immunitaire de votre enfant peut, dans certains cas, être influencée par la présence d'une autre infection plus sévère. De toute façon, s'il est très fatigué, mieux vaut différer la vaccination de quelques jours. Demandez conseil à votre médecin traitant.

Les contre-indications à cette vaccination (vaccin vivant atténué) sont les suivantes :

- *sujets présentant un déficit immunitaire, congénital ou acquis;*
- *allergies connues à la néomycine ou à tout constituant du vaccin (l'allergie à l'œuf n'est plus une contre-indication);*
- *infection fébrile sévère (dans ce cas, comme pour toute vaccination, reporter l'injection du vaccin)⁶.*

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination devra être repoussée d'au moins trois mois en raison du risque d'échec vaccinal dû aux anticorps dirigés contre la rougeole, les oreillons et la rubéole acquis de façon passive.

La vaccination contre la rougeole est déconseillée pendant la grossesse; cependant, une vaccination réalisée accidentellement chez une femme enceinte ne doit pas conduire à un avis d'interruption médicale de grossesse.

12. Et pourquoi ce vaccin n'est-il pas obligatoire ?

En France, seuls les vaccins contre la diphtérie (depuis 1938), le tétanos (depuis 1940), la tuberculose (BCG depuis 1950) et la poliomyélite (depuis 1964) sont obligatoires en population générale. Ces obligations ont été instituées à une période où les maladies infectieuses constituaient la première cause de mortalité. À partir des années soixante, on a assisté à une demande croissante de la population à participer aux décisions concernant sa santé. Cette évolution de notre société a orienté les autorités de santé vers la recherche d'une adhésion volontaire à la vaccination et aucun des nouveaux vaccins n'a été depuis rendu obligatoire en population générale. Cela ne signifie en rien que le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole soit moins utile ou moins efficace que les vaccins obligatoires.

Un rôle important est dévolu aux médecins, qui doivent informer leurs patients du rapport bénéfice/risque de la vaccination, à la fois pour des raisons de protection individuelle, mais aussi dans la perspective d'une protection collective, qui représente un enjeu majeur. En effet, un individu qui refuse de se faire vacciner peut se trouver à l'origine de la transmission de la maladie.

6. Voir note 2, p. 341.

Bibliographie

- [1] Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA.
Measles Vaccine.
In : Plotkin S, Orenstein H eds. *Vaccines* (4th Edition). Philadelphia : Elsevier Inc, 2004 : 389-440.
- [2] Chin J. (ed.)
Control of Communicable Diseases Manual (17th Ed.).
Washington DC : American Public Health Association, 2000 : 623 p.
- [3] Six C, Franke F, Pieyre A, Zandotti C, Freymuth F, Wild F, Parent du Châtelet I, Malfait P.
Investigation de cas de rougeole en région Provence-Alpes-Côte d'Azur au cours du premier semestre 2003.
BEH 2004; 16 : 63-4.
- [4] Parent du Châtelet I, Bouraoui L, Six C, Lévy-Bruhl D.
Surveillance de la rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2002 à travers le réseau Rénarub.
BEH 2003; 1 : 2-3.
- [5] Bonmarin I, Lévy-Brul D.
La rougeole en France : impact épidémiologique d'une couverture vaccinale sub-optimale.
Eurosurveillance 2002; 7 (4) : 55-60.
- [6] Pless R, Bentsi-Enchill AD, Duclos P.
Monitoring Vaccine Safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues.
J Infect Dis 2003; 187 (Suppl 1) : S291-8. Review.
- [7] Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR, Gellin BG, Landry S.
Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system?
Pediatrics 2002; 109 (1) : 124-9.
-

ANNEXE 11

Textes officiels relatifs à la vaccination contre la tuberculose

ANNEXE 11A**CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE****Nouvelle partie législative**

Version consolidée au 1^{er} septembre 2004 (après publication de la loi de santé publique et de la loi de responsabilité locale)

Troisième partie : Lutte contre les maladies et dépendances**Livre I^{er} : Lutte contre les maladies transmissibles****Titre I^{er} : Lutte contre les épidémies et certaines maladies transmissibles****Chapitre II : Lutte contre la tuberculose et la lèpre****L. 3112-1**

La vaccination par le vaccin antituberculeux BCG est obligatoire, sauf contre-indications médicales reconnues, à des âges déterminés et en fonction du milieu

de vie ou des risques que font encourir certaines activités.

Les personnes titulaires de l'autorité parentale ou qui ont la charge de la tutelle de mineurs sont tenues personnellement à l'exécution de cette obligation.

Les modalités d'application du présent article sont définies par décret en Conseil d'État pris après avis du Haut Conseil de la santé publique.

L. 3112-2

La lutte contre la tuberculose et la lèpre relève de l'État.

Les collectivités territoriales peuvent exercer des activités en ces domaines dans le cadre d'une convention conclue avec l'État. Cette convention précise les objectifs poursuivis, les catégories de bénéficiaires, les moyens mis en œuvre, le montant de la subvention accordée par l'État, les données dont la transmission à l'État est obligatoire, les modalités d'éva-

luation des actions entreprises ainsi que, le cas échéant, les relations avec les autres organismes intervenant dans le même domaine.

L. 3112-3

La vaccination, le suivi médical et la délivrance des médicaments sont gratuits lorsque ces actes sont réalisés par un établissement ou organisme habilité dans des conditions définies par décret ou par un organisme relevant d'une collectivité territoriale ayant conclu une convention en application des articles L. 3111-11 ou L. 3112-2.

Les dépenses afférentes au suivi médical et à la délivrance des médicaments sont prises en charge, pour les assurés sociaux, par les organismes d'assurance maladie dont ils relèvent et, pour les bénéficiaires de l'aide médicale, dans les conditions fixées par l'article L. 111-2 et le chapitre I^{er} du titre I^{er} du livre I^{er} du code de l'action sociale et des familles et, le cas échéant, selon les modalités prévues à l'article L. 182-1 du code de la sécurité sociale.

L. 3112-4 (abrogé)

L. 3112-5 (abrogé)

R. 3112-1

Sont soumis à la vaccination obligatoire par le vaccin antituberculeux BCG :

A. - Les enfants de moins de six ans accueillis :

1° Dans les établissements, services et centres mentionnés à l'article L. 2324-1 ;

2° Dans les écoles maternelles ;

3° Chez les assistantes maternelles ;

4° Dans les pouponnières et maisons d'enfants à caractère sanitaire relevant de l'article L. 2321-1 ;

5° Dans les établissements mentionnés aux 1°, 2° et 3° de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.

B. - Les enfants de plus de six ans, les adolescents et les jeunes adultes qui fréquentent :

1° Les établissements d'enseignement du premier et du second degré ;

2° Les établissements mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.

C. - Les étudiants en médecine, en chirurgie dentaire et en pharmacie ainsi que les étudiants sages-femmes et les personnes qui sont inscrites dans les écoles et établissements préparant aux professions de caractère sanitaire ou social énumérées ci-après :

1° Professions de caractère sanitaire :

a) Aides-soignants ;

b) Ambulanciers ;

c) Audio-prothésistes ;

d) Auxiliaires de puériculture ;

e) Ergothérapeutes ;

f) Infirmiers et infirmières ;

g) Manipulateurs d'électro-radiologie médicale ;

h) Masseurs-kinésithérapeutes ;

i) Orthophonistes ;

j) Orthoptistes ;

k) Pédicures-podologues ;

l) Psychomotriciens ;

m) Techniciens d'analyses biologiques ;

2° Professions de caractère social :

a) Aides médico-psychologiques ;

b) animateurs socio-éducatifs ;

c) Assistants de service social ;

d) Conseillers en économie sociale et familiale ;

e) Éducateurs de jeunes enfants ;

f) Éducateurs spécialisés ;

g) Éducateurs techniques spécialisés ;

h) Moniteurs-éducateurs ;

i) Techniciens de l'intervention sociale et familiale.

R. 3112-2

Sont également soumis à la vaccination obligatoire par le vaccin antituberculeux BCG :

1° Les personnes qui exercent une activité professionnelle dans les établissements ou services mentionnés au A de l'article R. 3112-1 ainsi que les assistantes maternelles ;

2° Les personnes qui exercent une activité

professionnelle dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale;

3° Les personnels des établissements pénitentiaires, des services de probation et des établissements ou services de la protection judiciaire de la jeunesse;

4° Le personnel soignant des établissements et services énumérés ci-après ainsi que les personnes qui, au sein de ces établissements, sont susceptibles d'avoir des contacts répétés avec des malades tuberculeux :

a) Établissements de santé publics et privés, y compris les établissements mentionnés à l'article L. 6141-5;

b) Hôpitaux des armées et Institution nationale des invalides;

c) Services d'hospitalisation à domicile;

d) Dispensaires ou centres de soins, centres et consultations de protection maternelle et infantile;

e) Établissements d'hébergement et services pour personnes âgées;

f) Structures prenant en charge des malades porteurs du virus de l'immuno-déficience humaine ou des toxicomanes;

g) Centres d'hébergement et de réinsertion sociale;

h) Structures contribuant à l'accueil, même temporaire, de personnes en situation de précarité, y compris les cités de transit ou de promotion familiale;

i) Foyers d'hébergement pour travailleurs migrants.

5° Les sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours.

R. 3112-3

Sont dispensées de l'obligation vaccinale, les personnes mentionnées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 lorsqu'un certificat médical atteste que cette vaccination est contre-indiquée.

Les contre-indications à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé, pris après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France.

R. 3112-4

Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation de vaccination par le vaccin antituberculeux BCG les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination. Satisfont également à cette obligation les étudiants énumérés au C de l'article R. 3112-1 et les personnes mentionnées à l'article R. 3112-2 qui présentent une cicatrice vaccinale. Un arrêté du ministre chargé de la santé après avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France détermine les conditions dans lesquelles la cicatrice peut être considérée comme une preuve d'une vaccination par le BCG.

R. 3112-5

Les techniques et les modalités d'exécution de la vaccination par le BCG ainsi que les personnes habilitées à la pratiquer sont définies par arrêté du ministre chargé de la santé.

ANNEXE 11B

Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques, paru au *Journal officiel* 174 du 29 juillet 2004

Le ministre de la santé et de la protection sociale,

Vu le code de la santé publique, et notamment les articles L. 3112-1 et R. 3112-1 à R. 3112-5;

Vu le décret n° 2002-194 du 11 février 2002 relatif aux actes professionnels et à l'exercice de la profession d'infirmier;

Vu les avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, du 21 juin 2002, du 15 novembre 2002 et du 14 mars 2003,

Arrête :

Article 1

Les contre-indications mentionnées à l'article R. 3112-3 du code de la santé publique sont les suivantes :

- contre-indications définitives : déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus au virus de l'immunodéficience humaine (VIH) ;
- contre-indications temporaires : dermatoses étendues en évolution.

Un enfant né de mère infectée par le virus de l'immunodéficience humaine présente une contre-indication au vaccin BCG aussi longtemps que la preuve de sa non-infection par le VIH n'a pas été faite.

Article 2

La vaccination par le vaccin antituberculeux BCG n'a pas lieu d'être réalisée chez les personnes dont l'intradermoréaction à la tuberculine est positive selon les critères définis à l'article 3.

Il n'y a pas lieu de revacciner une personne ayant eu une première vaccination, même

en cas d'intradermoréaction à la tuberculine négative.

La technique vaccinale de référence se fait par voie intradermique selon une posologie adaptée à l'âge. Toutefois, chez l'enfant jusqu'à trois ans, la vaccination par multipuncture peut être utilisée.

Conformément à l'article R. 3112-4 du code de la santé publique, les personnes pour lesquelles la cicatrice vaccinale est considérée comme une preuve de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG sont les personnes nées après la suspension de l'obligation de vaccination antivariolique par la loi n° 79-520 du 2 juillet 1979 relative à la vaccination antivariolique. Ne sont pas admises à présenter cette preuve les personnes mentionnées aux articles D. 3111-19 et D. 3111-20.

Article 3

L'intradermoréaction (IDR) à la tuberculine consiste en l'injection intradermique d'un volume de 0,1 ml de tuberculine PPD (dérivé protéinique purifié), soit 5 unités de tuberculine liquide. La lecture se fait quarante-huit à soixante-douze heures plus tard, par la mesure du diamètre de l'induration en millimètres. Le seuil de positivité est de 5 millimètres; au-dessous de 5 millimètres, l'intradermoréaction est considérée comme négative. Toute positivité de l'IDR ou toute augmentation d'au moins 10 millimètres du diamètre de l'induration par rapport à une IDR antérieure impose des investigations complémentaires à la recherche d'une tuberculose infection ou d'une tuberculose maladie.

L'IDR n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG.

Elle doit être pratiquée :

- 1° Pour vérifier l'absence de tuberculose infection ou de tuberculose maladie avant la primovaccination. Toutefois, les nouveau-nés sont vaccinés sans test préalable;

2° Dans l'enquête autour d'un cas de tuberculose;

3° Comme aide au diagnostic de la tuberculose;

4° Comme test de référence dans le cadre de la surveillance des membres des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du code de la santé publique.

Article 4

La vaccination et l'intradermoréaction sont réalisées par un médecin, un infirmier ou une infirmière, dans les conditions prévues par le décret du 11 février 2002 susvisé. La lecture de l'intradermoréaction est faite par un médecin.

Les modalités et les résultats quantitatifs des intradermoréactions tuberculiques, les modalités techniques de la vaccination ainsi que le numéro de lot et la date de péremption du vaccin doivent être consignés sur le carnet de santé ou, à défaut, sur un carnet de vaccination ou l'équivalent.

Article 5

L'arrêté du 5 septembre 1996 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques est abrogé.

ANNEXE 11C

CIRCULAIRE N°DGS/ SD5C/2005/457 du 5 octobre 2005 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG par voie intradermique

Adressée par le ministre de la Santé et des Solidarités à :

– Mesdames et Messieurs les préfets de région, Directions régionales des affaires sanitaires et sociales (pour exécution),

– Mesdames et Messieurs les préfets de département, Directions départementales des affaires sanitaires et sociales (pour exécution),

– Mesdames et Messieurs les directeurs des agences régionales de l'hospitalisation (pour information).

Date d'application : immédiate

NOR : SANP0530412C

Classement thématique : Protection sanitaire

Résumé

L'arrêt de la commercialisation du Monovax® fin 2005 fait que la seule technique de vaccination utilisable en pratique à partir de 2006 sera la voie intradermique. Une information des professionnels concernés et la mobilisation des services spécialisés doivent être mises en œuvre.

Mots clés

BCG, vaccin SSI, injection intradermique.

Textes de référence

- Arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer.
- Avis des CTV/CSHPF du 15 et 30 septembre 2005 relatif à la vaccina-

tion par le BCG, et au renforcement des moyens de la lutte antituberculeuse en France.

- Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique.
- Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculoniques.
- Circulaire interministérielle N°DGS/SD5A/SD5C/SD6A/2005/220 du 6 mai 2005 relative à la mise en œuvre du transfert à l'État des compétences en matière de vaccination et de lutte contre le cancer, la tuberculose, la lèpre et les infections sexuellement transmissibles.

Le contexte

La commercialisation par le laboratoire Sanofi-Pasteur-MSD du vaccin BCG par multipuncture (Monovax®) cessera fin 2005. Le Monovax® est l'unique vaccin BCG par multipuncture ayant une AMM jusque-là disponible en France. Le laboratoire a pris cette décision sur la base des recommandations des experts unanimes depuis plusieurs années à accorder à la vaccination par voie intradermique le statut de technique de référence.

Pour des raisons pratiques d'acceptabilité et de tolérance, plus de 90 % des vaccinations par le BCG étaient jusque-là réalisées par multipuncture, que ce soit par les pédiatres ou les généralistes.

La disponibilité des stocks de Monovax® devrait permettre d'assurer la vaccination par multipuncture jusqu'à la fin de l'année en cours. Le nouveau vaccin BCG disponible sera le vaccin BCG SSI, en remplacement du vaccin BCG Pasteur. Sa technique d'administration est l'injection intradermique.

La vaccination par le BCG est obligatoire pour l'enfant à l'entrée en collectivité, donc dans tous les cas avant 6 ans, et pour certaines catégories professionnelles. Par contre, la revaccination par le BCG a été supprimée par le décret n° 2004-635 du 30 juin 2004.

Afin de calmer les réticences des médecins à pratiquer la vaccination par voie intradermique, notamment chez les nouveau-nés et dans le cadre libéral, à la demande de la DGS, le laboratoire Sanofi-Pasteur-MSD s'est engagé à informer les médecins et met à leur disposition du matériel didactique (schémas et photographies de la technique d'injection à l'aiguille, CD-Rom *L'injection intradermique en pratique pour vaccin et test tuberculique*, simulateur d'injection intradermique).

D'autre part, certaines structures, comités départementaux d'hygiène ou services hospitaliers notamment, se sont déjà investis dans des actions de formation des médecins à cette technique.

Afin que ce changement de pratique se passe dans les meilleures conditions, et sur avis des experts du Comité technique des vaccinations consultés le 10 mars 2005, plusieurs mesures d'information générale et d'incitation à la formation des médecins vaccinateurs doivent être mises en place, et il vous est demandé :

1. de contacter :

- les Conseils départementaux de l'Ordre des médecins, pour les Ddass,
- les présidents des Unions régionales des médecins libéraux (URML) et des responsables de la formation médicale continue (FMC), pour les Drass,
- les services départementaux de protection maternelle et infantile, afin d'établir un bilan des actions de formation déjà mises en place localement, permettant aux médecins ou sages-femmes désireux de parfaire leur technique de vaccination par injection intradermique de s'entraîner à pratiquer le geste dans de bonnes conditions.

2. d'inciter à la création d'unités de formation en vous appuyant sur les centres

hospitaliers ou les services de lutte antituberculeuse, et d'inciter les médecins à se former à la pratique de la technique d'injection intradermique, au travers des URML et des structures de FMC.

3. Par ailleurs :

Compte tenu de probables difficultés dans la diffusion de cette nouvelle pratique vaccinale et afin que les enfants à risque de contracter la tuberculose, ou soumis à l'obligation vaccinale dès les premiers mois de vie du fait de leur mode de garde, soient correctement pris en charge,

le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) recommande :

1) la vaccination par le BCG du nouveau-né avant sa sortie de la maternité ou dans la semaine qui suit, éventuellement par la sage-femme à domicile, chaque fois que le nouveau-né présente un risque élevé de contamination par le bacille de la tuberculose, c'est-à-dire pour un enfant :

- né dans un pays de forte endémie tuberculeuse
- dont au moins l'un des parents est originaire d'un de ces pays
- devant séjourner plus de 3 mois dans l'un de ces pays
- ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs)
- et pour tout enfant placé dans une situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux.

L'évaluation du risque sera faite au cas par cas par le médecin, en tenant compte notamment des conditions socio-économiques défavorables ou précaires de la famille de l'enfant, propices à la dissémination du bacille tuberculeux.

Réalisée dans ce cadre, la vaccination intradermique doit pouvoir être pratiquée par un médecin ou une sage-femme formés à ce geste, au sein d'une équipe expérimentée, tout en évitant la réalisation d'une IDR à la tuberculine préalablement à la vaccination. Le CSHPF rappelle en effet que la pratique d'une IDR à la tuberculine avant l'âge de 3 mois, préalablement à la vacci-

nation par le BCG, n'a aucune justification.

Afin de faciliter l'admission des nourrissons de moins de 6 mois dans les modes de garde collectifs (crèches, haltes-garderies...), il est recommandé que la vaccination obligatoire par le vaccin BCG, lorsqu'elle n'a pu être faite par le médecin traitant ou à la maternité, soit réalisée par le médecin de l'établissement ou par un médecin de protection maternelle et infantile. **Il vous est donc demandé de vous rapprocher du service de protection maternelle et infantile de votre département afin que la formation de ces personnels soit organisée rapidement.**

2) la vaccination par le BCG au-delà de 6 mois chez les enfants à faible risque (ne répondant pas aux critères énoncés ci-dessus), lorsque cela est possible, c'est-à-dire pour ceux dont le mode de garde permet de surseoir à l'obligation vaccinale.

Quel que soit l'âge de la vaccination, il est rappelé qu'en cas de doute sur une contamination mère-enfant par le VIH, la preuve de l'absence d'infection de l'enfant par le VIH doit être obtenue avant de le vacciner. Ces différents éléments devraient faciliter l'adhésion du corps médical à la vaccination des enfants par le BCG par voie intradermique, étant entendu que le diagnostic de déficit immunitaire congénital (qui constitue une contre-indication à la vaccination) doit pouvoir être posé avant 6 mois.

Vous voudrez bien nous tenir informés des éventuelles difficultés que vous rencontrerez lors de la mise en œuvre de cette circulaire.

Pour le ministre et par délégation
Le Directeur Général de la Santé
Pr Didier HOUSSIN

ANNEXE 12

Les sites utiles sur la vaccination

En France

- **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**
<http://afssaps.sante.fr>
RCP : rubrique « Répertoire des spécialités pharmaceutiques »
- **Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé**
<http://www.anaes.fr>
- **Infectiologie française**
<http://www.infectiologie.com>
- **Institut de veille sanitaire**
<http://www.invs.sante.fr>
 - *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*
<http://www.invs.sante.fr/beh/default.htm>
 - Calendrier vaccinal 2005
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
 - Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2005
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/24_25/beh_24_25_2005.pdf
- **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé**
<http://www.inpes.sante.fr>
- **Institut Pasteur : Vaccination des voyageurs**
<http://www.pasteur.fr>

- **Institut Pasteur de Lille**
<http://www.pasteur-lille.fr>
- **Ministère chargé de la santé**
<http://www.sante.gouv.fr>
- **Office national d'indemnisation des accidents médicaux**
<http://www.oniam.fr>
- **Société française de pédiatrie**
<http://www.sfpediatrie.com>

Dans le monde

- **Agence de santé publique du Canada**
<http://www.phac-aspc.gc.ca>
- **Centers for Disease Control**
<http://www.cdc.gov/>
 - *Morbidity and Mortality Weekly Report*
<http://www.cdc.gov/mmwr/>
 - *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases*
The Pink Book (Course Textbook, 8th Edition 2nd Printing, January 2005)
<http://www.cdc.gov/nip/publications/pink/default.htm>
- **Guide canadien des vaccinations**
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index.html>
- **Health Protection Agency (Royaume-Uni)**
<http://www.hpa.org.uk>
- **Organisation mondiale de la santé**
<http://www.who.int/immunization>
 - Calendrier vaccinal dans tous les pays du monde, surveillance des maladies évitables par vaccination, couverture vaccinale
http://www.who.int/immunization_monitoring/globalsummary/countryprofileselect.cfm

Abréviations, sigles et acronymes utilisés dans cet ouvrage

A

AcHBs	Anticorps anti-HBs
ADN	Acide désoxyribonucléique
AES	Accident exposant au sang
Afnor	Association française de normalisation
Afssaps	Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
AgHBc	Antigène HBc
AgHBe	Antigène HBe
AgHBs	Antigène HBs
Alat	Alanine amino-transférase
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
Anaes	Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé
ARN	Acide ribonucléique
ASB	Anticorps sérique bactéricide
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation

B

BEH	<i>Bulletin épidémiologique hebdomadaire</i>
BCG	Bacille de Calmette et Guérin

C

C	Vaccin coquelucheux
Ca	Vaccin coquelucheux acellulaire
Canam	Caisse nationale d'assurance maladie des professions indépendantes
CDC	<i>Centers for Disease Control (Atlanta)</i>
Ce	Vaccin coquelucheux à corps bactériens entiers

CEE	Communauté économique européenne
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès
Cerfa	Centre d'enregistrement et de révision des formulaires administratifs
Cespharm	Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française
CHMP	Comité des médicaments à usage humain
CM2	Cours moyen deuxième année
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
Cnamts	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	Centre national de référence
CPA	Cellule présentatrice d'antigène
Craav	Commission de règlement amiable des accidents vaccinaux
CRCI	Commission régionale de conciliation et d'indemnisation
CreDES	Centre de recherche, d'étude et de documentation en économie de la santé
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSP	Comité des spécialités pharmaceutiques
CTV	Comité technique des vaccinations
CVI	Centre de vaccinations internationales

D

D	Vaccin diphtérique
Dasri	Déchets d'activités de soins à risques infectieux
Ddass	Direction départementale des affaires sanitaires et sociales
Desco	Direction de l'enseignement scolaire
DGS	Direction générale de la santé
DICC	Dose infectant les cultures de cellules
DL 50	Dose létale pour 50 % des souris
DO	Déclaration obligatoire
Dom	Département d'outre-mer
DPD	Direction de la programmation et du développement
Dress	Direction régionale des affaires sanitaires et sociales
Drees	Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques
DSV	Direction des services vétérinaires
dT	Vaccin diphtérique à concentration réduite et antitétanique
DT	Vaccin diphtérique à concentration normale et antitétanique
DTC	Vaccin associé diphtérique-tétanique-coquelucheux
DTCP	Vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux et poliomyélitique inactivé
dTP	Vaccin diphtérique à concentration réduite, tétanique et poliomyélitique inactivé
DTP	Vaccin diphtérique à concentration normale, tétanique et poliomyélitique inactivé

E

EJ	Encéphalite japonaise
Elisa	<i>Enzyme Linked Immunoabsorbant Assay</i>
EMEA	Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
Epibac	Réseau de surveillance des méningites et des bactériémies à <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i>
Epivir	Réseau des laboratoires hospitaliers de virologie

F

- FHA** Hémagglutinine filamenteuse
FNPEIS Fonds national de prévention, d'éducation et d'information pour la santé

G

- GEIG** Groupe d'études et d'information sur la grippe
Grog Groupe régional d'observation de la grippe

H

- HB** Hépatite B
HCSP Haut Comité de santé publique
Hib *Haemophilus influenzae b*
HLA Human Leucocytes Antigens
HMO Health Maintenance Organization
HPV *Human Papilloma Virus* (Papillomavirus humain)

I

- IC** Intervalle de confiance
IDR Intradermo-réaction
IgA Immunoglobuline de type A
IgG Immunoglobuline de type G
IgG2 Immunoglobuline de type G2
IgM Immunoglobuline de type M
IL-1 Interleukine 1
IL-2 Interleukine 2
IM Intramusculaire
Inpes Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
INRS Institut national de recherche et de sécurité
Insee Institut national de la statistique et des études économiques
Inserm Institut national de la santé et de la recherche médicale
InVS Institut de veille sanitaire

J

- JO** *Journal officiel*

L

- LCR** Liquide céphalorachidien
If *Level of flocculation*
LNE Laboratoire national d'essais

M

- MMWR** *Morbidity and Mortality Weekly Report*
MSA Mutualité sociale agricole
Misp Médecin inspecteur de santé publique

O

- OMS** Organisation mondiale de la santé
Oniam Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et de infections nosocomiales

P

- PADC** Première atteinte démyélinisante centrale

PCR	<i>Polymerase Chain Reaction</i>
PESS	Panencéphalite sclérosante subaiguë
PEV	Programme élargi de vaccination
PLP	Protéine de liaison à la pénicilline
PMI	Protection maternelle et infantile
Pn7	Vaccin pneumococcique heptavalent conjugué
Pn23	Vaccin pneumococcique à 23 valences
PPD-S	<i>Purified Protein Derivative Standard</i> (Dérivé protéinique purifié)
PRP	Polyribosyl-ribitol-phosphate
PT	Toxine pertussique

R

RPC	Résumé des caractéristiques du produit
Renacoq	Réseau de surveillance de la coqueluche
Renaroug	Réseau de surveillance de la rougeole
Renarub	Réseau de surveillance de la rubéole
RLT	Récepteur des lymphocytes T (<i>T Cell Receptor</i> , TCR)
RNSP	Réseau national de santé publique
RFFIT	<i>Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test</i>
RSE	Réseau de surveillance des entérovirus
RTC	Récepteur de la cellule T
RT-PCR	<i>Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction</i>

S

SA	Semaine d'aménorrhée
SC	Sous-cutané
Sesi	Service des statistiques, des études et des systèmes d'information
SEP	Sclérose en plaques
SMU	Service médical d'unité
SPS	Santé protection sociale
SSI	Staten Serum Institute (Copenhague)

T

T	Vaccin tétanique
Ta	(Lymphocytes) T auxiliaires
TBE	<i>Tick-Borne Encephalitis</i>
Tc	(Lymphocytes) T cytotoxiques
Tom	Territoire d'outre-mer

U

UFC	Unité formant colonies
UI	Unité internationale
Uncam	Union nationale des caisses d'assurance maladie

V

VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPI	Vaccin poliomyélitique inactivé
VPO	Vaccin poliomyélitique oral
VRS	Virus respiratoire syncytial

Liste des tableaux et des figures

Calendrier vaccinal 2005

- 34 **Tableau synoptique** : Calendrier des vaccinations 2005

Vaccination de populations spécifiques

- 40 **Tableau I** : Vaccination des allergiques – Constituants des vaccins pouvant être responsables d'allergies
- 43 **Tableau II** : Vaccination des adultes infectés par le VIH
- 50 **Tableau III** : Calendrier vaccinal dans les armées 2006

Principes et bases immunologiques de la vaccination

- 54 **Tableau I** : Dates de développement des différents vaccins
- 61 **Tableau II** : Morbidité et mortalité annuelles aux États-Unis avant l'introduction d'une vaccination spécifique

Aspects pratiques des vaccinations

- 67 **Tableau I** : Rattrapage des vaccinations en fonction de l'âge (jusqu'à 18 ans)
- 67 **Tableau II** : Rattrapage des vaccinations à partir de 18 ans

Suivi et évaluation des programmes de vaccination

- 92 **Figure 1** : Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite, enfants âgés de 24 mois, France, 1985-2000
- 92 **Figure 2** : Couverture vaccinale rougeole-rubéole, enfants âgés de 24 mois, France, 1985-2000
- 104 **Tableau I** : Les modalités de surveillance des « maladies du calendrier vaccinal »

Objectifs de l'OMS en Europe

- 114 **Tableau I** : Objectifs de maîtrise des maladies évitables par vacci-

nation pour la Région européenne de l'OMS, fixés en 1998

Calendriers vaccinaux dans le monde

116 **Tableau I** : Calendrier de vaccination des enfants recommandé par l'OMS, programme élargi de vaccination

118 **Tableau II** : Calendriers de vaccination des enfants, pratiqués dans certains pays industrialisés

La vaccination contre la coqueluche

131 **Figure 1** : Coqueluche : morbidité et mortalité en France

132 **Figure 2** : Nombre et âge des cas de coqueluche du réseau Renacoq 2004 : enfants jusqu'à 16 ans

133 **Tableau I** : Composition en antigènes pertussiques des vaccins coquelucheux acellulaires combinés (par dose vaccinale)

La vaccination contre la diphtérie

140 **Figure 1** : Diphtérie : morbidité et mortalité, France, 1945-2004

La vaccination contre l'encéphalite à tiques

146 **Figure 1** : Carte de la répartition géographique de l'encéphalite à tiques en Europe

La vaccination contre la fièvre jaune

156 **Figure 1** : Carte des zones d'endémicité amarile en Amérique et en Afrique

La vaccination contre la grippe

166 **Tableau I** : Vaccination antigrippale de l'enfant

169 **Figure 1** : Évolution de la mortalité attribuée à la grippe et de la couverture vaccinale antigrippale des patients de 75 ans et plus. France, de l'hiver 1950-1951 à l'hiver 2000-2001

La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

171 **Figure 1** : Nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, 1985-2004

172 **Figure 2** : Méningites à *Haemophilus influenzae* : incidence chez les enfants de moins de 5 ans, France 1991-2004

La vaccination contre l'hépatite A

179 **Tableau I** : Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes

179 **Tableau II** : Vaccins pédiatriques contre l'hépatite A

La vaccination contre l'hépatite B

189 **Tableau I** : Modalités de la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson

La vaccination contre les infections invasives à méningocoque

200 **Figure 1** : Taux d'incidence des cas d'infections invasives à méningocoque en France

202 **Figure 2** : Évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques de sérogroupes B, C et W135

La vaccination contre les oreillons

210 **Figure 1** : Incidence des oreillons

et des méningites ourliennes en France, 1983-2004

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

217 **Figure 1** : Nombre d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, France, 1987-2004

218 **Figure 2** : Évolution de la répartition des bactéries à l'origine de méningites, France, 1991-2004

218 **Figure 3** : Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2004

La vaccination contre la poliomyélite

226 **Figure 1** : La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2004

227 **Figure 2** : Origine des cas de poliomyélite en France, 1977-2000

La vaccination contre la rage

237 **Tableau 1** : Conduite à tenir pour le traitement après exposition

La vaccination contre la rougeole

243 **Figure 1** : Estimation de l'incidence de la rougeole et de la proportion de cas âgés de 10 ans et plus

245 **Figure 2** : Encéphalites aiguës rougeoleuses, panencéphalites sclérosantes subaiguës et couverture vaccinale rougeoleuse à 24 mois, France, 1980-1996

La vaccination contre la rubéole

253 **Figure 1** : Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives, France métropolitaine, 1978-2002

La vaccination contre le tétanos

269 **Figure 1** : Le tétanos en France, de 1955 à 2004 : morbidité et mortalité

271 **Tableau 1** : Prise en charge des blessures potentiellement tétaniques

La vaccination par le BCG et tests tuberculiques

274 **Figure 1** : Incidence de la tuberculose selon la nationalité, France métropolitaine, 1993-2003

La vaccination contre la varicelle

285 **Figure 1** : Taux d'incidence hebdomadaire de la varicelle, janvier 1991-décembre 2004

Annexe 2

303 **Tableau** : Vaccins disponibles en France

Annexe 7

320 **Tableau** : Composition des vaccins D, T, C, Polio, Hib, HB

Conception graphique originale **SCRIPTA** - Céline Farez, Virginie Rio
Photographie de couverture **Danièle Dailoux / Rapho**
Maquette et réalisation **Philippe Ferrero**
Photogravure et impression **Fabrègue**

Mai 2006

Ce guide a pour objectif d'aider les professionnels de santé à actualiser leurs connaissances sur la vaccination, en leur donnant les informations les plus récentes dans ce domaine. Conçu et mis à jour par le Comité technique des vaccinations, groupe de travail permanent de la section Maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, ce guide contient les informations générales dont les professionnels peuvent avoir besoin : calendrier vaccinal, vaccination de populations spécifiques, principes et bases immunologiques, aspects pratiques, mise au point des vaccins, mise sur le marché et prise en charge par l'assurance maladie, politique vaccinale, suivi et évaluation des programmes de vaccination, accompagnement du patient... Il fait ensuite le point sur chaque type de vaccination, non sans avoir rappelé l'épidémiologie des maladies concernées, et consacre un chapitre aux évolutions à prévoir dans un avenir proche. Des annexes fournissent nombre de renseignements pratiques : vaccins disponibles en France, listes d'adresses (Centres nationaux de référence, Centres régionaux de pharmacovigilance, centres de vaccination contre la fièvre jaune et contre la rage), textes officiels, sites Internet, etc.



Institut national de prévention et d'éducation pour la santé

42, boulevard de la Libération
93203 Saint-Denis cedex - France