

Guide des vaccinations

Édition 2008



Guide des vaccinations

Édition 2008

DIRECTION GÉNÉRALE DE LA SANTÉ
COMITÉ TECHNIQUE DES VACCINATIONS



Direction de la collection **Philippe Lamoureux**
Édition **Gaëlle Calvez**

**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.

Citation recommandée :
Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations.
Guide des vaccinations. Édition 2008. Saint-Denis, coll. Varia, 2008 : 448 p.

ISBN 978-2-9161-9207-9

Préambule

Le Guide des vaccinations 2008 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) 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 juin 2008.

Le Guide des vaccinations 2008 est mis à la disposition du public sur le site Internet du ministère chargé de la santé² et celui de l'Inpes³.

Cet ouvrage est offert gracieusement par l'Inpes.

1. Comité technique permanent dépendant de la commission spécialisée Sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Voir la composition du Comité technique des vaccinations en Annexe 1.

2. <http://www.sante.gouv.fr>

3. <http://www.inpes.sante.fr>

Remerciements

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

Dominique Abiteboul	Axel Lambert de Rouvroit
Denise Antona	Fabrice Legros
Brigitte Autran	Agnès Lepoutre
Marta Balinska	Martine Le Quellec-Nathan
Pierre Bégué	Sylvain Lerasle
Dominique Bessette	Daniel Lévy-Bruhl
Jean Beytout	Hélène Lussan
Isabelle Bonmarin	Danièle Manfredi
Geneviève Brousse	Nathalie Manteau
Pierre Buttet	Nicole Matet
Sophie Casanova	Isabelle Morer
Khadoudja Chemlal	Xavier Nassif
Emmanuelle Chevallier	Élisabeth Nicand
Alain Chippaux	Isabelle Parent du Châtelet
Jean-Michel Cohen	Marie-Claude Paty
Annette Colonnier	Hélène Peigue-Lafeuille
Elisabeth Couturier	Anne Perrocheau
François Denis	Christian Perronne
Michel Dépinoy	Guillemette Rabin-Costy
Jean-Marc Di Guardia	Philippe Reinert
Dominique Escourolle	Yolande Rotivel
Bernard Faliu	Alice Sarradet
Daniel Floret	Côme de Sauvebeuf
Estelle Fœillet	Jean-Luc Schmitt
Jean-Marc Garnier	Jérôme Sclafer
Joël Gaudelus	Sylvie Sicart
Scarlett Georges	Claire-Anne Siegrist
Catherine Goujon	Aude Simoni-Thomas
Nicole Guiso	Anne Thauvin-Suntasi
Jean-Paul Guthmann	Emmanuelle Varon
Sylvia Guyot	Sophie Vaux
Thomas Hanslik	Pierre Veyssier
Sabine Henry	Isabelle Vincent
Gaëlle Hourriez-Bolatre	Catherine Weil-Olivier
Alexis Jacquet	Fabian Wild
Christine Jestin	

13		Avant-propos
19		Partie I : Généralités
23		Calendrier vaccinal 2008
26		Nouvelles recommandations
28		Recommandations générales
35		Risques professionnels
39		Recommandations particulières
44		Recommandations vaccinales aux voyageurs
45		Liste des avis du Haut Conseil de la santé publique relatifs à la vaccination publiés depuis la parution du calendrier vaccinal 2007
46		Calendrier des vaccinations 2008 - Tableau synoptique
48		Vaccination de populations spécifiques
48		Vaccination des femmes enceintes
49		Vaccination des allergiques
51		Vaccination des personnes immunodéprimées
55		Vaccination des prématurés
56		Vaccination des voyageurs
60		Calendrier vaccinal utilisé dans les armées
65		Vaccinations pour le personnel de santé
78		Principes et bases immunologiques de la vaccination
78		Généralités
79		Bases immunologiques
86		Application des vaccins
87		Conclusion
89		Aspects pratiques des vaccinations
89		Précautions générales avant toute vaccination
90		L'anaphylaxie et sa prise en charge initiale
91		Les sites de vaccination et voies d'administration
92		Les intervalles entre les doses successives, le rattrapage
94		Les associations vaccinales
95		Les conditions de conservation et le maintien de la chaîne du froid, l'élimination des vaccins périmés et des seringues usagées

96		Certification individuelle de la vaccination
96		Qui vaccine ?
96		Les contre-indications des vaccinations
98	 	Mise au point des vaccins, mise sur le marché et procédures conduisant au remboursement par l'assurance maladie
98		Le développement des vaccins
99		L'autorisation de mise sur le marché
100		La publicité pour les vaccins
100		Les procédures conduisant au remboursement par l'assurance maladie
103		Le contrôle des vaccins
104	 	Élaboration de la politique vaccinale
105		Les vaccinations obligatoires et recommandées
112		La mise en œuvre de la politique vaccinale
116		L'évaluation de la politique vaccinale
117		La surveillance des effets indésirables
118		Réparations et indemnisations
121		Le régime de responsabilité en cas de vaccination
125		Conclusion
127	 	Suivi et évaluation des programmes de vaccination
127		La couverture vaccinale
134		La mesure de l'efficacité vaccinale
136		La surveillance épidémiologique
143	 	Savoir instaurer un dialogue sur la vaccination
143		Une opinion toujours favorable à la vaccination ?
145		Prendre en compte les réticences des personnes
146		Accompagner le patient au-delà d'une simple information
149	 	Objectifs de l'OMS en Europe
149		Faire reculer les maladies transmissibles (objectif n° 7)
150		Stratégies proposées pour lutter contre la rougeole et la rubéole congénitale
152	 	Calendriers vaccinaux dans le monde

157 | **Partie II : Les différentes vaccinations**

- 161 | La vaccination contre le choléra
- 166 | La vaccination contre la coqueluche
- 175 | La vaccination contre la diphtérie
- 182 | La vaccination contre l'encéphalite à tiques
- 187 | La vaccination contre l'encéphalite japonaise
- 192 | La vaccination contre la fièvre jaune
- 202 | La vaccination contre la grippe saisonnière
- 212 | La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b
- 218 | La vaccination contre l'hépatite A
- 226 | La vaccination contre l'hépatite B
- 242 | La vaccination contre la leptospirose
- 246 | La vaccination contre les infections invasives à méningocoque
- 256 | La vaccination contre les oreillons
- 262 | La vaccination contre les infections à papillomavirus humains
- 272 | La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque
- 283 | La vaccination contre la poliomyélite
- 291 | La vaccination contre la rage
- 301 | La vaccination contre le rotavirus
- 309 | La vaccination contre la rougeole
- 319 | La vaccination contre la rubéole
- 328 | La vaccination triple contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
- 335 | La vaccination contre le tétanos
- 341 | La vaccination par le BCG et les tests tuberculiques
- 350 | La vaccination contre la typhoïde
- 354 | La vaccination contre la varicelle
- 361 | La vaccination contre le zona

367	 	Partie III : Annexes
371	 	Annexe 1. Composition du Comité technique des vaccinations
373	 	Annexe 2. Vaccins disponibles en France
376	 	Annexe 3. Cadre de l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux
378	 	Annexe 4. Centres nationaux de référence
385	 	Annexe 5. Centres régionaux de pharmacovigilance
388	 	Annexe 6. Formulaire de « Déclaration d'effet indésirable »
390	 	Annexe 7. Composition des vaccins D, T, C, Polio, Hib, HB
392	 	Annexe 8. Centres de vaccination anti-amarile
403	 	Annexe 9. Centres et antennes de vaccination antirabique
413	 	Annexe 10. Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole
420	 	Annexe 11. Textes officiels relatifs à la vaccination contre la tuberculose
434	 	Annexe 12. Les sites utiles sur la vaccination
436	 	Abréviations, sigles et acronymes utilisés dans cet ouvrage
441	 	Liste des tableaux et des figures

Avant-propos

En France comme dans le monde, la vaccination reste l'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.

Le vaccin contre les infections à papillomavirus humains reste l'innovation vaccinale la plus significative des dernières années. Il est recommandé pour la prévention du cancer du col de l'utérus chez toutes les jeunes filles dès l'âge de 14 ans, cible principale, avec un rattrapage chez les jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de l'activité sexuelle. Les premières données disponibles montrent que la mise en place de cette vaccination est satisfaisante. Toutefois, elle semble être essentiellement prescrite dans le cadre du rattrapage, circonstance où le vaccin est moins actif.

L'obligation de la primovaccination BCG des enfants a été levée en juillet 2007. Cette levée de l'obligation vaccinale, qui s'intègre dans le Plan national de lutte contre la tuberculose, est assortie d'une recommandation forte de vacciner les enfants présentant des fac-

teurs de risque, chez qui le maintien d'une couverture vaccinale élevée reste primordial. Une vigilance étroite autour de la pratique de cette vaccination s'impose donc.

Les recommandations concernant la vaccination anticoquelucheuse ont été récemment revues, l'absence d'application des recommandations antérieures ne permettant pas à cette vaccination d'atteindre son but essentiel : la prévention des coqueluches précoces, potentiellement mortelles. Le rappel doit être fait à 11-13 ans et non à 6 ans. Un rattrapage pour ce rappel est proposé jusqu'à 18 ans. En complément de la stratégie du « cocooning », une dose de vaccin tétravalent diphtérie à concentration réduite, tétanos, coquelucheux à concentration réduite, poliomyélite (dTcaPolio) est proposée aux adultes n'ayant pas reçu de vaccin anticoquelucheux depuis plus de dix ans, notamment à l'occasion du rappel décennal de 26-28 ans. La recommandation vaccinale est étendue à tous les professionnels de santé et à ceux de la petite enfance. Le délai entre deux vaccins contenant les valences dT est ramené à deux ans.

La grippe de l'enfant, de par sa fréquence et sa gravité potentielle chez les jeunes nourrissons, pose un problème de santé publique. Toutefois, l'insuffisance d'évaluation des vaccins grippaux chez le jeune enfant ne permet pas une recommandation universelle. Il est par contre désormais proposé de protéger les nourrissons de 0 à 6 mois à risque de grippe grave, notamment les prématurés, par la vaccination de l'entourage. Rappelons que tous les professionnels de santé doivent se faire vacciner chaque année contre la grippe.

Les recommandations vaccinales contre la varicelle ont également été modifiées. À l'occasion de la mise à disposition de vaccins tétravalents rougeole, oreillons, rubéole et varicelle et en prévision d'une augmentation non souhaitée du taux de couverture vaccinale déplaçant l'âge de la maladie, la vaccination contre la varicelle est désormais, en complément des recommandations de 2004, recommandée chez les adolescents sans antécédents de varicelle, ainsi que chez les femmes non immunes en âge de procréer ou après une première grossesse.

Le taux de couverture vaccinale des enfants contre l'hépatite B reste insuffisant en France. L'intérêt de cette vaccination a été récemment rappelé à la suite de publications démontrant que son administration aux enfants n'entraîne pas d'augmentation du risque de survenue ultérieure de sclérose en plaques. Le remboursement, enfin obtenu, du vaccin hexavalent devrait faciliter cette administration.

Le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent, destiné à prévenir les infections invasives à pneumocoque, est, depuis 2006, recommandé chez tous les nourrissons de moins de 2 ans. La couverture vaccinale de ce vaccin augmente régulièrement en France, mais reste insuffisante, ne permettant pas la poursuite de la baisse d'incidence des infections invasives des nourrissons, ni l'installation d'une immunité de groupe dont pourraient bénéficier les adultes.

La France s'est engagée, depuis 2005, à l'initiative de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), dans un plan d'élimination de la rougeole et la rubéole congénitale dont une première évaluation sera faite en 2008.

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. La vaccination par le BCG pourrait également être facilitée par cette mesure.

Parmi les nouveaux vaccins qui ont une autorisation de mise sur le marché, le vaccin contre les rotavirus reste non recommandé de façon généralisée, la priorité étant donnée à une prise en charge adéquate des diarrhées du nourrisson avec utilisation beaucoup plus large des solutés de réhydratation. L'avis devrait être reconsidéré en 2008. Le vaccin contre le zona n'est pas recommandé de façon généralisée.

L'expérience vaccinale de ces dernières années, tant au niveau national qu'international, a permis de montrer le renforcement de la vaccinovigilance 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 les modes de transmission des maladies infectieuses, sur ce qu'étaient les maladies évitables avant vaccination et sur l'évaluation de la balance bénéfiques/risques. Des efforts doivent être faits pour rendre les recommandations plus simples et plus claires, et sans doute faut-il réfléchir à simplifier certaines vaccinations.

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 et 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).

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

Professeur Daniel Floret

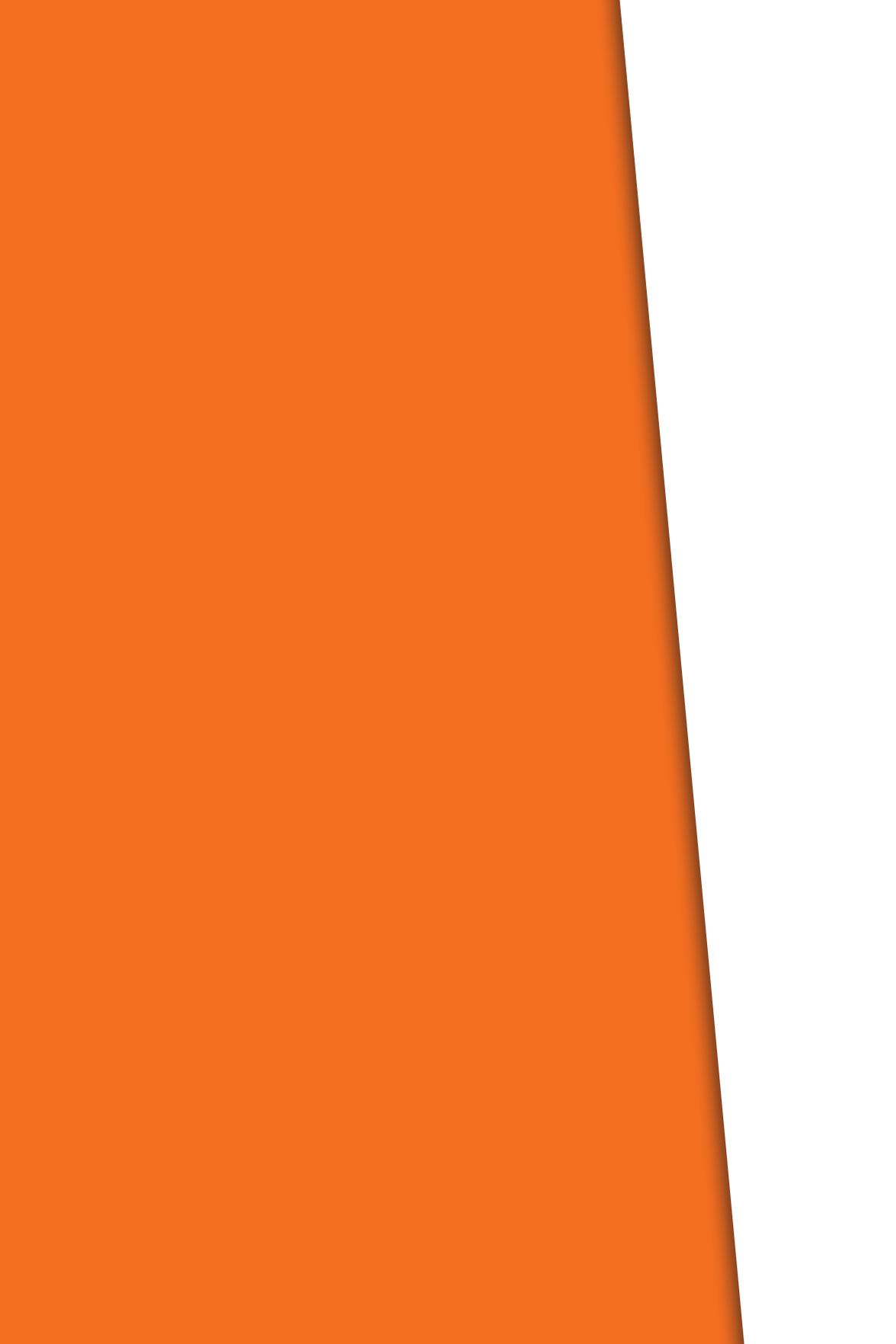
Président du Comité technique des vaccinations

Professeur Christian Perronne

Président de la Commission spécialisée Sécurité sanitaire
du Haut Conseil de la santé publique

Professeur François Denis

Membre de l'Académie nationale de médecine,
ancien Vice-Président du Comité technique des vaccinations



GÉNÉRALITÉS

- 23 | **Calendrier vaccinal 2008**
- 48 | **Vaccination de populations spécifiques**
- 78 | **Principes et bases immunologiques de la vaccination**
- 89 | **Aspects pratiques des vaccinations**
- 98 | **Mise au point des vaccins, mise sur le marché et procédures conduisant au remboursement par l'assurance maladie**
- 104 | **Élaboration de la politique vaccinale**
- 127 | **Suivi et évaluation des programmes de vaccination**
- 143 | **Savoir instaurer un dialogue sur la vaccination**
- 149 | **Objectifs de l'OMS en Europe**
- 152 | **Calendriers vaccinaux dans le monde**

Calendrier vaccinal 2008*

- 26 | **1. Nouvelles recommandations**
- 26 | 1.1 Vaccination contre la coqueluche
- 27 | 1.2 Vaccination contre la grippe saisonnière
- 27 | 1.3 Vaccination contre l'hépatite B
- 28 | 1.4 Vaccination contre les infections à papillomavirus humains
- 28 | 1.5 Vaccination contre la tuberculose
- 28 | **2. Recommandations générales**
- 28 | 2.1 Vaccination contre la coqueluche
- 29 | 2.2 Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite
- 29 | 2.3 Vaccination contre la grippe saisonnière
- 29 | 2.4 Vaccination contre les infections invasives à
Haemophilus influenzae de type b
- 29 | 2.5 Vaccination contre l'hépatite B
- 31 | 2.6 Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV)
- 31 | 2.7 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque
- 32 | 2.8 Vaccination contre les infections à rotavirus
- 32 | 2.9 Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
- 33 | 2.10 Vaccination contre la tuberculose
- 34 | 2.11 Vaccination contre la varicelle
- 35 | 2.12 Vaccination contre le zona
- 35 | **3. Risques professionnels**
- 35 | 3.1 Vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé
- 37 | 3.2 Vaccinations recommandées

* Ce chapitre reprend le n° 16-17 du 22 avril 2008 du *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*.

- 39 | 4. Recommandations particulières**
- 39 | 4.1 Vaccination contre la coqueluche
- 39 | 4.2 Vaccination contre la diphtérie
- 39 | 4.3 Vaccination contre l'encéphalite à tiques
- 40 | 4.4 Vaccination contre la fièvre jaune
- 40 | 4.5 Vaccination contre la grippe saisonnière
- 40 | 4.6 Vaccination contre l'hépatite A
- 41 | 4.7 Vaccination contre l'hépatite B
- 42 | 4.8 Vaccination contre les infections invasives
à méningocoque de sérogroupe C
- 42 | 4.9 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque
- 43 | 4.10 Vaccination contre la rage
- 43 | 4.11 Vaccination contre la typhoïde
- 43 | 4.12 Vaccination contre la varicelle
- 44 | 5. Recommandations vaccinales aux voyageurs**
- 45 | Liste des avis du Haut Conseil de la santé publique relatifs à la
vaccination publiés depuis la parution du calendrier vaccinal 2007**
- 46 | Calendrier des vaccinations 2008 – Tableau synoptique**

Calendrier vaccinal 2008

Avis du Haut Conseil de la santé publique, séances des 14 et 19 mars 2008

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique qui a créé le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) précise¹ 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 HCSP* »².

Le Comité technique des vaccinations (CTV), qui regroupe des experts de différentes disciplines (infectiologie, pédiatrie, microbiologie, immunologie, épidémiologie, santé publique, médecine générale, économie de la santé, sociologie...), comité technique permanent dépendant d'une des commissions spécialisées du HCSP, élabore une proposition de calendrier vaccinal qui

est ensuite validée par le Haut Conseil de la santé publique.

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

Les missions du Comité technique des vaccinations sont d'assurer la veille scientifique sur les évolutions et

1. Article L. 3111-1 du code de la santé publique.

2. Pour 2004-2008, des objectifs quantifiés relatifs aux vaccinations sont annexés à la loi : — grippe : atteindre, d'ici à 2008, un taux de couverture vaccinale d'au moins 75 % dans tous les groupes à risque : personnes souffrant d'une ALD (50 % en 2004), professionnels de santé (21 % en 2004), personnes âgées de 65 ans et plus (65 % en 2004) ; — 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 (de 86 à 98 % en 2004).

les perspectives en matière de vaccins, d'élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études sur le rapport bénéfice-risque individuel et collectif et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées, de proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales pour la mise à jour du calendrier vaccinal^{3, 4}. De plus, les recommandations des experts tiennent compte des orientations générales de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) en matière d'élimination de certaines maladies, notamment des objectifs d'élimination de la rougeole en Europe et d'éradication de la poliomyélite dans le monde.

Le calendrier vaccinal 2008 introduit de nouvelles recommandations qui concernent les vaccinations contre la coqueluche, la grippe saisonnière, l'hépatite B, les infections à papillomavirus humains et intègre les nouvelles dispositions réglementaires relatives à la vaccination par le BCG.

1. NOUVELLES RECOMMANDATIONS

1.1 Vaccination contre la coqueluche

En préambule, le CTV/HCSP rappelle que, dans le schéma français de vaccination contre la coqueluche, la pratique d'un rappel à l'âge de 5-6 ans n'est pas recommandée. Les données épidémiologiques ne justifient pas cette pratique. Par ailleurs, la répétition des doses de vaccin coquelucheux acellulaire expose à une exacerbation des effets secondaires locaux. **Le CTV/HCSP insiste sur l'importance de la recommandation d'un rappel coquelucheux à 11-13 ans**

chez tous les adolescents et recommande :

- **pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à l'âge de 11-13 ans**, qu'un rattrapage soit pratiqué par l'administration d'un vaccin dTcaPolio⁵, à l'âge de 16- 18 ans ;
- **pour les enfants qui ont reçu hors recommandation un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans**, que le rappel coquelucheux de 11-13 ans soit différé et qu'un vaccin dTcaPolio soit proposé à l'âge de 16- 18 ans.

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

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

3. Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au Comité technique des vaccinations, publié au JO du 27 septembre 2007.

4. Entre deux parutions du calendrier vaccinal, les nouvelles recommandations sont consultables sur le site Internet du ministère chargé de la Santé et des Solidarités à l'adresse suivante : www.sante.gouv.fr et sur le site du HCSP : www.hcsp.fr.

5. dTcaPolio : vaccin combiné composé d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux à concentration réduite, d'anatoxine tétanique et de vaccin poliomyélique inactivé.

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

Le CTV/HCSP recommande la vaccination contre la coqueluche par un vaccin dTcaPolio de l'ensemble des personnels soignants, y compris dans les EHPAD⁶, à l'occasion d'un rappel décennal de vaccin contre la diphtérie à concentration réduite, le tétanos et la poliomyélite (dTPolio). Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.

Il recommande également le rattrapage des professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux : personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois et le personnel de la petite enfance. **Pour ces personnes**, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être ramené à deux ans. En cas de survenue de cas groupés de coqueluche en collectivité⁷, ce délai peut être ramené à un mois.

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

1.2 Vaccination contre la grippe saisonnière

Le CTV/HCSP dans l'avis du 1^{er} février 2008 recommande de vacciner contre la

grippe l'entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave (*voir Recommandations particulières*), en respectant pour les enfants de l'entourage le schéma vaccinal qui dépend de l'âge et d'une éventuelle vaccination antérieure.

Il ne recommande pas la vaccination généralisée de la femme enceinte contre la grippe saisonnière en l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de ce vaccin dans cette situation ainsi que sur l'impact de la grippe durant la grossesse, tant chez la mère que chez le fœtus.

Toutefois, il rappelle que les femmes enceintes ayant des facteurs de risque spécifiques (*voir Recommandations particulières*) peuvent être vaccinées contre la grippe au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse et que celles présentant un risque élevé de complications associées à la grippe peuvent être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse.

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

1.3 Vaccination contre l'hépatite B

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte française KIDSEP (évaluant le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant

6. EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

7. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche (en cours d'actualisation) : <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/>, lettre C, dossier Coqueluche.

central ou d'une sclérose en plaques (SEP) ainsi que les risques de rechute d'épisode de démyélinisation après vaccination contre le VHB chez des enfants suivis de 1994 à 2003 pour un premier épisode de démyélinisation) ne montrent pas d'association entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques.

Après publication de ces résultats⁸, le CTV/HCSP, dans l'avis du 14 décembre 2007, considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations déjà formulées concernant la vaccination contre l'hépatite B en France, c'est-à-dire la vaccination des nourrissons et des personnes à risque, ainsi que le rattrapage des enfants et en priorité les adolescents non antérieurement vaccinés.

1.4 Vaccination contre les infections à papillomavirus humains

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

1.5 Vaccination contre la tuberculose

L'obligation vaccinale par le BCG des enfants et adolescents a été suspendue par le décret du 17 juillet 2007⁹. Cette obligation est remplacée désormais par une recommandation forte de vaccination pour les enfants à risque élevé de tuberculose, dès la naissance.

Cette mesure est concomitante à la mise en œuvre du programme national de lutte contre la tuberculose rendu public le 11 juillet 2007.

2. RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Les recommandations générales concernent l'ensemble de la population, l'ensemble d'un groupe d'âge ou un groupe d'âge de même sexe.

2.1 Vaccination contre la coqueluche

La primovaccination à 2, 3 et 4 mois et le rappel à 16-18 mois sont pratiqués avec le vaccin acellulaire combiné aux autres valences. Compte tenu de la recrudescence de cas de coqueluche observés 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 poliomyélite. **Pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à 11-13 ans**, le CTV/HCSP recommande qu'un rattrapage soit pratiqué par l'administration d'un vaccin dTcaPolio à l'âge de 16-18 ans. **Pour les enfants qui ont reçu, hors recommandation, un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans**, le CTV/HCSP recommande que le rappel coquelucheux de 11-13 ans soit différé et qu'un vaccin dTcaPolio soit proposé à l'âge de 16-18 ans.

Le CTV/HCSP recommande la pratique d'un rattrapage coquelucheux chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, notamment à

8. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (12) : 1176-82.

9. Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG (publié au JO du 19 juillet 2007 – Circulaire DGS/RH/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents).

l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio de 26-28 ans, avec le vaccin dTcaPolio.

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

La vaccination contre la coqueluche est également recommandée pour certains professionnels (voir *Risques professionnels*) et dans certaines circonstances (voir *Recommandations particulières*).

2.2 Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite

La primovaccination, qui comprend trois injections espacées d'un mois à 2, 3 et 4 mois suivies d'un rappel avant l'âge de 18 mois, est obligatoire. Les rappels jusqu'à l'âge de 13 ans sont obligatoires pour la poliomyélite¹⁰. Les rappels contenant les composantes tétanique et diphtérique à concentration normale sont recommandés à 6 ans (DTPolio), à 11-13 ans avec un vaccin combiné (DTCaPolio). Les rappels à partir de 16-18 ans et ceux de l'adulte, tous les dix ans, sont recommandés en utilisant un vaccin combiné tétanique, poliomyélique et diphtérique (ce dernier à concentration réduite, dTPolio).

2.3 Vaccination contre la grippe saisonnière

La vaccination contre la grippe est recommandée chaque année pour les personnes âgées de 65 ans et plus. Elle est également recommandée :

- pour les personnes à risque d'exposition en milieu professionnel (voir *Risques professionnels*),
- pour les personnes atteintes

de certaines pathologies, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes (voir *Recommandations particulières*),

- pour l'entourage¹¹ familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave (voir *Recommandations particulières*).

2.4 Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

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

2.5 Vaccination contre l'hépatite B

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 dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson, ainsi que la vaccination des personnes à risque (voir *Recommandations particulières*). Cette recommandation a été confirmée par les réunions de consensus de 2003¹² et 2004¹³, par les

10. Articles L. 3111-2 et 3 et R.3111-2 et 3 du code de la santé publique.

11. La notion d'entourage comprend le milieu familial (personnes résidant sous le même toit), la nourrice et tous les contacts réguliers du nourrisson.

12. 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.

13. Afsaps-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.

avis du 14 et du 26 septembre 2004 du CTV et du CSHPF. Le CTV/HCSHP, dans l'avis du 14 décembre 2007 rendu au vu des résultats des études de la cohorte KIDSEP, confirme la recommandation de vaccination des nourrissons et des personnes à risque, ainsi que le rattrapage des enfants et en priorité des adolescents non antérieurement vaccinés.

Un schéma vaccinal préférentiel en trois injections, 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 lorsque l'immunité doit être rapidement acquise (étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie). 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, le vaccin combiné hexavalent 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 figurant au **tableau 1**.

Chez les enfants nés de mère antigène HBs positif, la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance¹⁴, selon un schéma en trois injections et avec un vaccin autre que HBVax Pro® 5 µg¹⁵, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Un schéma à quatre doses (0-1-2-6) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg¹⁴. Cette prévention doit être évaluée par un

14. Circulaire 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.

15. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) relatif à la vaccination des nouveau-nés de mères porteuses du virus de l'hépatite B, du 23 juin 2006.

TABLEAU 1

Calendrier de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons

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

contrôle sérologique à la recherche de l'antigène HBs et au titrage des anticorps anti-HBs, effectués à partir de l'âge de 9 mois, si possible un à quatre mois après la dernière dose vaccinale.

2.6 Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV)

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains est recommandée à toutes les jeunes filles âgées de 14 ans, afin de les protéger avant qu'elles ne soient exposées au risque d'infection à HPV. Le schéma vaccinal comprend :

- pour le vaccin quadrivalent, trois injections administrées à 0, 2 et 6 mois (respectant un intervalle de deux mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle de quatre mois entre la deuxième et la troisième injection) ;
- pour le vaccin bivalent, trois injections administrées à 0, 1 et 6 mois, (respectant un intervalle d'un mois après la première injection et de cinq mois après la deuxième injection).

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

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

lors d'une consultation pour tout autre motif.

Remarque

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

À partir de 25 ans, toutes les jeunes femmes vaccinées ou non vaccinées doivent continuer à bénéficier du dépistage selon les recommandations en vigueur¹⁶.

2.7 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

La vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent¹⁷ est recommandée à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, selon un schéma comportant trois injections à un mois d'intervalle (la première injection dès l'âge de 2 mois) et un rappel entre 12 et 15 mois.

Elle est également recommandée pour les enfants de 24 à 59 mois non vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (*voir Recommandations particulières*). Pour les adultes et enfants de 5 ans et plus atteints de certaines pathologies, la vaccination pneumococcique avec le **vaccin polyosidique 23-valent**¹⁸ est recommandée tous les cinq ans (*voir Recommandations particulières*).

16. Anaes 2002 : « Un frottis cervico-utérin tous les trois ans après deux frottis initiaux normaux à un an d'intervalle ».

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

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

2.8 Vaccination contre les infections à rotavirus

Dans son avis du 22 septembre et 5 décembre 2006, le CTV/CSHPF ne recommande pas la vaccination antirotavirus systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois. En revanche, il recommande de mettre en œuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës du jeune enfant — dont le financement devra être prévu — et qui pourra être intégrée le cas échéant dans un plan « maladies infectieuses ». De plus, il recommande de réévaluer cet avis après deux ans.

2.9 Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

L'augmentation de la couverture vaccinale observée depuis que le vaccin contre la rougeole a été introduit dans le calendrier vaccinal français en 1983 pour tous les nourrissons a été progressive et s'est accompagnée d'une forte diminution de l'incidence de la rougeole, et donc d'une diminution de la probabilité de rencontrer le virus sauvage. Cependant, le taux actuel de couverture vaccinale de 87 % pour une dose à l'âge de 24 mois¹⁹ est encore insuffisant pour éliminer la maladie, et un certain nombre d'adolescents et de jeunes adultes ne sont pas immunisés, ce qui entraîne un risque de survenue d'épidémies de rougeole²⁰.

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) devraient permettre à terme l'interruption de la transmission des trois maladies.

Population et modalités de vaccination :

– Tous les enfants âgés de 24 mois devraient avoir reçu deux doses de 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 ou de voyage en zone de forte endémicité²¹) ; dans ce cas, la deuxième dose entre 12 et 15 mois est recommandée et suffit. Si le vaccin monovalent contre la rougeole est utilisé entre 6 et 8 mois dans le cadre de la vaccination autour d'un cas ou de cas groupés, deux doses de vaccin trivalent seront ensuite nécessaires pour obtenir une immunité efficace contre les oreillons.

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

19. Drees. L'état de santé de la population en France en 2007. Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 : Objectif 42, page 157.

20. Ministère de la Santé et des Solidarités – Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France – 2005/2010. Consultable sur le site du ministère : www.sante.gouv.fr à la rubrique « Vaccinations ».

21. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007 (à l'attention des professionnels de santé) : BEH n° 24 du 12 juin 2007 consultable sur le site de l'InVS : www.invs.sante.fr.

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

– Les femmes nées avant 1980 (âgées de plus de 28 ans en 2008) non vaccinées, pour qui la vaccination contre la rubéole est recommandée. Cette vaccination peut être pratiquée lors d'une consultation de contraception ou pré-nuptiale, par exemple. Les sérologies pré-vaccinales et post-vaccinales ne sont pas utiles. Il est nécessaire de s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et d'éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique. Si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il n'y a pas lieu de vacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

– Les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue. La vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle sera pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité²², ou à défaut au plus tôt après la sortie.

2.10 Vaccination contre la tuberculose

Depuis la publication du décret de suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents et de la circulaire d'applica-

tion²³, la vaccination par le BCG ne peut plus être exigée à l'entrée en collectivité mais fait l'objet d'une recommandation forte pour les enfants à risque élevé de tuberculose.

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

Les contre-indications médicales temporaires à la vaccination BCG sont constituées par les dermatoses étendues en évolution et les contre-indications définitives par les déficits immunitaires congénitaux ou acquis, notamment dus au VIH²⁴.

Sont considérés comme enfants à risque élevé (avis du CSHPF du 9 mars 2007), relevant donc de la recommandation forte de vaccination, les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des

22. 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 (JO n° 78 du 3 avril 2005).

23. Circulaire n°DGS/RI1/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents.

24. Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques (JO n° 174 du 29 juillet 2004).

parents est originaire de l'un de ces pays ;

- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont :

- le continent africain dans son ensemble ;
- le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient ;
- les pays d'Amérique centrale et du Sud ;
- les pays d'Europe centrale et de l'Est, y compris les pays de l'ex-URSS ;
- dans l'Union européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.

Rappel

La **revaccination** par le BCG en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose n'est plus indiquée depuis 2004²⁵.

En conséquence, l'intradermoréaction

à la tuberculine à 5 unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG. Elle doit être pratiquée :

- pour vérifier l'absence de tuberculose avant une primovaccination, excepté chez les nourrissons de moins de 3 mois qui sont vaccinés sans test préalable ;
- au cours des enquêtes autour d'un cas de tuberculose ;
- comme aide au diagnostic de la tuberculose ;
- comme test de référence dans le cadre de la surveillance des professions énumérées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du code de la santé publique.

2.11 Vaccination contre la varicelle

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

Le CTV/HCSP, en plus des recommandations spécifiques préalablement émises dans l'avis du 19 mars 2004 du CSHPF (*voir Recommandations particulières*), recommande la vaccination contre la varicelle des :

- adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle

25. 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 n° 152 du 2 juillet 2004), Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques (JO n° 174 du 29 juillet 2004), Circulaire 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.

ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ;

- femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué ;

- femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) dans les suites d'une première grossesse.

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

La vaccination contre la varicelle est aussi recommandée pour certains professionnels (*voir Risques professionnels*) et dans des circonstances particulières (*voir Recommandations particulières*).

2.12 Vaccination contre le zona

Le CSHPF, dans son avis du 22 septembre et du 5 décembre 2006, ne peut recommander, dans l'état actuel des connaissances, la vaccination large par le vaccin contre le zona, et reconsidèrera sa position dès que des données seront disponibles sur son efficacité à long terme et sur l'intérêt d'un éventuel rappel vaccinal.

3. RISQUES PROFESSIONNELS

En milieu professionnel, le risque d'exposition est évalué par le médecin du travail, sous la responsabilité et en collaboration avec l'employeur²⁶.

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) (voir arrêté du 15 mars 1991²⁷ et les deux arrêtés du 6 mars 2007)

Diphtérie, tétanos, poliomyélite

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

Hépatite B

Le schéma de vaccination comporte trois injections respectant un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection.

Les arrêtés du 6 mars 2007²⁸ visent à protéger le personnel contre le virus de l'hépatite B, mais également à protéger les patients vis-à-vis de la transmission de ce virus par un soignant qui en serait porteur chronique.

Le premier, relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, dresse la liste des études qui imposent une obligation vaccinale pour les étudiants. Cette liste est la suivante :

26. Article R.231-65,1 du code du travail.

27. 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 ».

28. Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique, et arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique, parus au JO n° 68 du 21 mars 2007.

- professions médicales et pharmaceutiques : médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme ;
- autres professions de santé : infirmier, infirmier spécialisé, masseur kinésithérapeute, pédicure podologue, manipulateur d'électroradiologie médicale, aide-soignant, auxiliaire de puériculture, ambulancier, technicien en analyses biomédicales.

Il n'y a plus d'obligation vaccinale contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite à l'entrée dans les filières de formation pour les audioprothésistes, ergothérapeutes, orthophonistes, orthoptistes, psychomotriciens. Il n'en demeure pas moins que les personnes exerçant ces professions peuvent être soumises à l'obligation vaccinale lorsqu'elles les exercent dans l'un des établissements dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné si le médecin du travail évalue que l'exposition de ces personnes au risque le justifie²⁹.

Le second, relatif aux conditions d'immunisation³⁰ des personnes visées à l'article L. 3111-4 (ancien L. 10) du code de la santé publique et abrogeant l'arrêté du 26 avril 1999, indique que :

I. Les personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :

- présentation d'une attestation médicale ou d'un carnet de vaccination prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme selon le schéma recommandé³¹ :
 - avant l'âge de 13 ans, pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens, techniciens en analyses biomédicales ;
 - avant l'âge de 25 ans, pour

les aides-soignants, ambulanciers, auxiliaires de puériculture, manipulateurs d'électroradiologie médicale, masseurs kinésithérapeutes, pédicures-podologues ;

- présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et d'un résultat, même ancien, indiquant que les anticorps anti-HBs étaient présents à un titre supérieur à 100 mUI/ml³² ;

- présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et de résultats prouvant que, si des anticorps anti-HBs³³ sont présents à une concentration comprise entre 10 mUI/ml et 100 mUI/ml, l'antigène HBs est simultanément indétectable par des méthodes de sensibilité actuellement acceptées.

29. Il convient de rappeler qu'il est impossible de déroger à l'obligation vaccinale contre l'hépatite B. En effet, cette obligation vaccinale se justifie à la fois pour protéger les soignants et futurs soignants, en raison des contacts possibles avec des sujets susceptibles d'être porteurs du virus, en particulier dans les établissements de santé, et aussi pour protéger les patients d'une contamination soignant-soigné. Toutefois, un simple stage d'observation dans un établissement de santé ou médico-social ne doit pas donner lieu à la vaccination obligatoire contre l'hépatite B.

30. Par ailleurs, une contre-indication à la vaccination contre l'hépatite B correspond de fait à une inaptitude à une orientation vers des professions médicales ou paramédicales dans la mesure où il n'existe pas de poste de travail de soignant qui pourrait être considéré comme n'étant pas à risque d'exposition, sauf s'il s'agit d'un poste exclusivement administratif. Le fait est qu'au cours de leur formation, tous ces futurs professionnels sont amenés à effectuer des stages les mettant dans différentes situations professionnelles, dont la plupart à risque d'exposition aux agents biologiques et au virus de l'hépatite B. (Circulaire n°DGS/SD5C/2007/164 du 16 avril 2007.)

31. L'ancien schéma recommandé à 4 doses convient aussi.

32. En cas de présence conjointe d'anticorps anti-HBc avec des anticorps anti-HBs qui témoignent d'une infection VHB ancienne, la vaccination est inutile.

33. En cas de taux d'anticorps anti-HBs compris entre 10 et 100 mUI/ml et après avoir éliminé la présence de l'antigène HBs, la personne est considérée comme immunisée.

II. Si aucune des conditions ci-dessus n'est remplie et si le titre des anticorps anti-HBs dans le sérum est inférieur à 10 mUI/ml, les mesures à mettre en œuvre sont subordonnées au résultat de la recherche de l'antigène HBs :

- lorsque l'antigène HBs n'est pas détectable dans le sérum, la vaccination doit être faite, ou reprise, jusqu'à détection d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser six injections (soit trois doses additionnelles à la primo-vaccination). L'absence de réponse à la vaccination n'est définie que par un dosage du taux d'anticorps un à deux mois après la sixième injection. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu six doses ou plus sans dosage d'anticorps (schéma ancien avec primovaccination et plusieurs rappels à cinq ans d'intervalle), l'indication d'une dose de rappel supplémentaire, suivie un à deux mois après d'une nouvelle recherche d'anticorps, peut être posée par le médecin. En l'absence de réponse à la vaccination, les postulants ou les professionnels peuvent être admis ou maintenus en poste, sans limitation d'activité, mais ils doivent être soumis à une surveillance annuelle³⁴ des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti-HBs) ;
 - si l'antigène HBs est détecté dans le sérum, il n'y a pas lieu de procéder à la vaccination.

Typhoïde

Une injection, puis revaccination tous les trois ans, pour les personnels de laboratoire d'analyses de biologie médicale. Cette obligation ne concerne que les personnes exposées au risque de contamination (soit essentiellement celles qui manipulent des selles).

3.1.b Personnels des établissements de santé et autres visés par les articles L. 3112-1 (ancien article L. 215) et R. 3112-2 du code de la santé publique

Tuberculose

Une IDR à 5 unités de tuberculine liquide est obligatoire à l'entrée dans la profession. Le résultat de sa mesure doit être noté, il servira de test de référence.

Une vaccination par le BCG, même ancienne, sera exigée à l'embauche. Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale par le BCG :

- les personnes apportant la preuve écrite de cette vaccination ;
- les personnes présentant une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme la preuve de la vaccination par le BCG³⁵.

3.2 Vaccinations recommandées

3.2.a Coqueluche

- Personnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les EHPAD : vaccination par un vaccin dTcaPolio à l'occasion d'un rappel décennal dTPolio. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.
- Rattrapage des professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux :
 - personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service

34. Pour les professions pratiquant des actes invasifs telles que définies dans l'avis du CSHPF du 27 juin et 7 novembre 2003.

35. 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.

de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois ;

- personnel de la petite enfance.

Pour l'ensemble de ces personnels, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent dTcaPolio peut être ramené à deux ans.

En cas de survenue de cas groupés en collectivité, le délai peut être ramené à un mois (*cf. note de bas de page n° 7*).

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

3.2.b Grippe saisonnière

– Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère (*voir Recommandations particulières*).

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

3.2.c Hépatite A

Personnes exposées 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.d Leptospirose

Personnes exerçant une activité professionnelle³⁶ exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants :

– curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges ;

– activités liées à la pisciculture en eaux douces ;

– travail dans les égouts, dans certains postes exposés des stations d'épuration ;

– certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, gardes-pêche ;

– certaines activités spécifiques aux DOM-COM.

3.2.e Rage

Personnels des 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.

3.2.f Rougeole

Personnes de plus de 28 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. Elles doivent recevoir une dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole.

3.2.g Varicelle

Le CTV/HCSF rappelle que toute vaccination chez une jeune femme en âge

36. 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>, rubrique « Conseil supérieur d'hygiène publique de France ».

de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et que, selon les données de l'AMM, une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin. Il recommande la vaccination chez les personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, qui exercent les professions suivantes :

- professionnels en contact avec la petite enfance (crèches et collectivités d'enfants notamment) ;
- professions de santé en formation (à l'entrée en première année des études médicales ou paramédicales), à l'embauche ou à défaut déjà en poste, en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (immunodéprimés, services de gynécobstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie).

Les sujets vaccinés seront informés de la nécessité d'une éviction de dix jours en cas de rash généralisé.

4. RECOMMANDATIONS PARTICULIÈRES

4.1 Vaccination contre la coqueluche

Adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir. Également recommandée à l'occasion d'une grossesse, la mise à jour des vaccinations pour les membres de l'entourage familial (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 :

- durant la grossesse pour le père, la fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses 6 premiers mois de vie ;

- pour la mère le plus tôt possible après l'accouchement (l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à la vaccination anticoquelucheuse) ;

- chez l'adulte, le délai minimal séparant une vaccination dTcPolio de l'administration du vaccin quadrivalent dTcaPolio peut être ramené à deux ans.

En complément de la stratégie de cocooning décrite ci-dessus, rattrapage coquelucheux avec le vaccin dTcaPolio chez les adultes n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-poliomyélite de 26-28 ans.

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

4.2 Vaccination contre la diphtérie

Le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique :

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

4.3 Vaccination contre l'encéphalite à tiques

(Voir Recommandations vaccinales aux voyageurs.)

Le CTV/CSHPF 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 lieu de

recommander ce vaccin aux personnes résidant en France.

4.4 Vaccination contre la fièvre jaune

(Voir *Recommandations vaccinales aux voyageurs.*)

Le CTV/HCSP recommande la vaccination chez les voyageurs en zone d'endémie, à partir de l'âge de 9 mois (possible dès l'âge de 6 mois en cas de circonstances épidémiologiques particulières, notamment lors d'épidémie ou de séjour en zone rurale et forestière de transmission). La vaccination ne doit pas être effectuée chez la femme enceinte. Cependant, en cas de circonstances particulières (impossibilité de report d'un voyage dans une zone d'endémie), le bénéfice de la vaccination en fonction du risque devra être évalué par le médecin vaccinateur. Le CTV/HCSP rappelle qu'il existe des contre-indications et des précautions d'emploi (voir le chapitre *La vaccination contre la fièvre jaune ou le résumé des caractéristiques du produit*).

La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane.

4.5 Vaccination contre la grippe saisonnière

- Personnes âgées de 65 ans et plus.
- Personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, atteintes d'une des pathologies suivantes : affections broncho-pulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie broncho-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 équilibré 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).
- Entourage familial des nourrissons de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave. Les critères de définition des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque sont : les prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et les enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée³⁷.

4.6 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 handicapés.
- Personnes exposées à des risques particuliers : patients infectés chroni-

37. C'est-à-dire les facteurs de risque déjà identifiés dans les recommandations actuelles.

ques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dues au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool), homosexuels masculins.

4.7 Vaccination contre l'hépatite B

Bien que déjà ciblés par les recommandations générales, les catégories d'enfants suivantes sont exposées à un risque particulier qu'il convient de souligner :

a. enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;

b. enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité.

Sont en outre concernés les :

c. nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs ;

d. enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;

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 tatoueurs³⁸...];

j. personnes 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 ;

m. personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

La pertinence d'un contrôle de l'immunité pour les personnes vaccinées après 25 ans, en dehors des catégories i et j (*voir Risques professionnels*) 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.

38. 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).

4.8 Vaccination contre les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C

La vaccination est recommandée pour les groupes à risque suivants :

- les sujets contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque de sérogroupe C³⁹. La vaccination doit alors être réalisée au plus tard dans les dix jours qui suivent le contact ;
- les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Elle peut être également recommandée sur décision des autorités après avis de la cellule d'aide à la décision, dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque de sérogroupe C est particulièrement élevée.

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

- chez le nourrisson de moins de 1 an, deux doses à au moins deux mois d'intervalle et un rappel au cours de la deuxième année de vie en respectant un intervalle d'au moins six mois après la deuxième dose ;
- chez l'enfant à partir de 1 an, l'adolescent et l'adulte, une injection unique.

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

En revanche, l'utilisation du vaccin polysidique tétravalent A, C, Y, W135 est recommandée pour les enfants de plus de 2 ans souffrant de déficit en fraction

terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

4.9 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

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

Enfants de 24 à 59 mois

La vaccination est réalisée selon le schéma suivant : deux doses de vaccin anti-pneumococcique conjugué heptavalent¹⁷ à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent¹⁸ au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué.

La vaccination est recommandée pour les enfants n'ayant pas été préalablement vaccinés présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection à VIH ;
- déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à :
 - une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique,
 - un traitement immunosuppresseur ou une radiothérapie pour

39. Circulaire DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 : « la vaccination sera proposée, même dans le cas où le malade est décédé, aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans son entourage proche, c'est-à-dire la communauté de vie : la famille, les personnes vivant sous le même toit, les amis, les voisins de classe... ».

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 ostéo-méningée;
- diabète;
- candidats à l'implantation ou porteurs d'implants cochléaires.

Adultes et enfants de 5 ans et plus

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

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

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

4.10 Vaccination contre la rage

Personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine⁴⁰ (chiroptérologues).

4.11 Vaccination contre la typhoïde

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

4.12 Vaccination contre la varicelle

Le CTV/HCSP rappelle que toute vaccination chez une jeune femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et que, selon les données de l'AMM, une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

Il recommande la vaccination contre la varicelle chez les :

- adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédents de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie étant facultatif), dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption;
- personnes sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant dix jours);
- enfants candidats receveurs, dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative (avec deux doses à au moins un mois d'intervalle, et en pratiquant une surveillance du taux d'anticorps après la greffe).

40. 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).

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 (CMVI), comité technique permanent du HCSP. 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 (diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte⁴¹, plus BCG, coqueluche, Hib, pneumocoque, rougeole, rubéole, oreillons chez l'enfant) et de celles qui figurent dans la rubrique *Recommandations particulières* (fièvre jaune⁴², 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 HCSP. Elles sont publiées chaque année dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire (BEH)* et peuvent être consultées sur les sites 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 chargé de la santé, dans la rubrique « Vaccinations » ou le site du Haut Conseil de la santé publique (<http://www.hcsp.fr>).

41. Par ailleurs, pour les voyageurs non vaccinés contre la rougeole ou sans antécédent de rougeole, le risque doit être évalué au cas par cas par le médecin vaccinateur en fonction de la durée et des conditions de voyage et de niveau d'endémicité de la rougeole dans le pays. Une dose de vaccin trivalent suffit (voir Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France 2005-2010, consultable sur le site : www.sante.gouv.fr, et BEH n° 41-42/2005, consultable sur le site de l'InVS : www.invs.sante.fr).

42. Voir liste des centres habilités à pratiquer la vaccination contre la fièvre jaune sur http://www.sante.gouv.fr/html/pointsur/vaccins/liste_centres_fievrejaune.pdf.

Informations générales

Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008 (à l'attention des professionnels de santé) : BEH n° 25-26 du 24 juin 2008. Consultable sur le site de l'InVS : http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf.

Liste des avis du Haut Conseil de la santé publique relatifs à la vaccination publiés depuis la parution du calendrier vaccinal 2007

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 14 décembre 2007 relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France.

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 14 décembre 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent.

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 1^{er} février 2008 relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière de l'enfant et de la femme enceinte.

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 1^{er} février 2008 sur la modification éventuelle des recommandations vaccinales des jeunes femmes par le vaccin anti-papillomavirus Gardasil®.

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 19 mars 2008 relatif aux recommandations vaccinales contre la coqueluche.

Avis du Haut Conseil de la santé publique du 19 mars 2008 relatif à la vaccination contre les infections invasives à méningocoque B : 14/P1-7, 16 avec le vaccin MenBvac® en Seine-Maritime, dans la zone de Dieppe.

Ces avis sont disponibles sur le site Internet du Haut Conseil de la santé publique à l'adresse suivante : <http://www.hcsp.fr>, rubrique « Avis et rapports ».

Calendrier des vaccinations 2008

Âge	Vaccins				
	BCG	Diphtérie Tétanos	Poliomyélite ¹	Coqueluche	Hib
Naissance					
2 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib
3 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib
4 mois		DT	Polio	Ca ⁴	Hib
9 mois					
12 mois					
16-18 mois	BCG ²	DT	Polio	Ca ⁴	Hib
24 mois					
< 6 ans					
6 ans		DT ¹⁰	Polio		
11-13 ans		DT	Polio	Ca ⁴	
14 ans					
15 ans					
16-18 ans		dT ¹⁴	Polio	ca ¹⁶ Rattrapage	
23 ans					
26-28 ans		dT ^{14, 15}	Polio ¹⁵	ca ¹⁷	
> 28 ans					
≥ 65 ans		dT ^{14, 15}	Polio ¹⁵		

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 (titrage adulte), tétanos, polio,
- Diphtérie, tétanos, polio, coquelucheux acellulaire,
- Diphtérie (titrage adulte), tétanos, polio, coquelucheux acellulaire,
- Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire, Hib,
- Diphtérie, tétanos, polio, plus coquelucheux acellulaire, Hib, Hépatite B.

Les vaccins indiqués en gras correspondent aux recommandations générales.

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

1. Le vaccin poliomyélitique inactivé est le seul utilisé.
2. La vaccination BCG par voie intradermique est fortement recommandée chez les enfants à risque élevé de tuberculose au plus tôt et si possible à la naissance ou au cours du premier mois de vie. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.
3. À la naissance pour les enfants nés de mère Ag HBs positif : vaccination dans les 24 heures qui suivent la naissance avec un vaccin autre que HBVax Pro® 5 µg et immunoglobulines anti-HBs administrées simultanément en des points différents. Deuxième et troisième doses respectivement à 1 et 6 mois d'âge. Schéma en 4 doses (0-1-2-6) pour les prématurés < 32 semaines ou de moins de 2 kg. L'efficacité de cette prévention doit être évaluée à partir de l'âge de 9 mois par une

recherche d'antigène et anticorps anti-HBs, au mieux un à quatre mois après la dernière dose vaccinale.

4. La vaccination est pratiquée avec le vaccin acellulaire (Ca).
5. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée pour tous les enfants avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson, avec un schéma complet en trois injections, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième cinq à douze mois après la date de la deuxième injection.
6. La vaccination par le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué (Pn7) est recommandée à partir de l'âge de 2 mois pour tous les enfants. Le rappel a lieu entre l'âge de 12 et 15 mois.
7. Vaccin combiné contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer dès l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole-oreillons-rubéole. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois d'âge et suffit. Si le vaccin monovalent rougeoleux a été utilisé entre 6 et 8 mois, l'enfant devra recevoir deux injections de vaccin trivalent à au moins un mois d'intervalle à partir de l'âge de 12 mois.
8. La vaccination complète comprend deux doses, la première dose à l'âge de 12 mois, la deuxième dose au moins un mois après la première, si possible avant l'âge de 24 mois.
9. Pour les enfants à partir de l'âge de 6 mois, les adolescents et les adultes, y compris les femmes enceintes, s'ils sont atteints de pathologies spécifiques (voir détails Recommandations particulières) ou dont l'état de santé nécessite un traitement prolongé par l'acide

Tableau synoptique

Vaccins					Âge
Hépatite B	Pneumocoque	Rougeole Oreillons Rubéole	Papillomavirus humain	Grippe	
Hep B ³					Naissance
Hep B ⁵	Pn7 ⁶				2 mois
Hep B ⁵	Pn7 ⁶				3 mois
	Pn7 ⁶				4 mois
		Rougeole Oreillons Rubéole ⁷			9 mois
	Pn7 ⁶	Rougeole Oreillons Rubéole ⁸			12 mois
Hep B ⁵		Rougeole Oreillons Rubéole ⁸			16-18 mois
	Pn7 ¹⁸				24 mois
		Rattrapage ¹²			< 6 ans
Rattrapage ¹¹					6 ans
			HPV ²²		11-13 ans
Hep B ²⁴	Pn23 ²¹		Rattrapage ²³		14 ans
		Rattrapage ¹³			15 ans
		Rubéole ¹⁹		16-18 ans	
					23 ans
				Grippe ⁹	26-28 ans
					> 28 ans
				Grippe ²⁰	≥ 65 ans

acétylsalicylique (essentiellement pour syndrome de Kawasaki compliqué et arthrite chronique juvénile). Pour l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque ainsi que pour les personnes séjournant dans un établissement de santé de moyen ou long séjour, quel que soit leur âge.

10. 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.

11. 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 cinq à douze mois après la date de la deuxième injection.

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

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

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

15. À renouveler tous les dix ans.

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

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

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

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

20. Tous les ans.

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

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

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

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

Vaccination de populations spécifiques

VACCINATION DES FEMMES ENCEINTES

La réévaluation 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 embryofœtale sont rassurantes. Ce sont le vaccin poliomyélitique injectable et l'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.
- Les vaccins vivants atténués en général sont déconseillés en cours de grossesse (rubéole, rougeole, oreillons, varicelle, fièvre jaune, tuberculose...).

Cependant une vaccination contre la fièvre jaune est justifiée en cours de grossesse en cas de séjour en zone d'endémie.

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.

Concernant le vaccin contre la rubéole, l'évaluation de plus de mille grossesses exposées (dans les trois mois précédant ou suivant la conception) ne trouve aucun cas de rubéole congénitale lié à la vaccination, en particulier chez les femmes séronégatives. Chez quelques enfants, on a pu mettre en évidence une transmission de la souche vaccinale et éventuellement une séroconversion foetale constituant une infection infraclinique, mais il n'est retrouvé aucun tableau malformatif correspondant au syndrome de rubéole congénitale ni aucune atteinte neurosensorielle à distance de la naissance. 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 devrait être vaccinée avant sa sortie de la maternité.**

De même, la vaccination contre la varicelle est contre-indiquée chez la femme enceinte bien que le registre américain recensant les cas d'administration « par erreur » de ce vaccin au cours de la grossesse n'ait pas mis en évidence d'atteinte foetale ni d'augmentation de l'incidence des malformations.

■ Pour les autres vaccins non vivants atténués (vaccin contre l'hépatite A et l'hépatite B, la leptospirose, les méningocoques A et C, le pneumocoque, la typhoïde, la rage, la coqueluche, la diphtérie), les données en cours de grossesse sont peu nombreuses. Cependant leur utilisation, comme mentionné dans l'encadré, est justifiée dans le cas d'un risque infectieux important : voyage imprévu en zone endémique, contexte épidémique, contexte professionnel, exposition intrafamiliale. Pour la diphtérie, un vaccin à valence réduite est recommandé afin d'éviter les réactions fébriles.

■ Lorsqu'une vaccination spécifique est envisagée chez une femme enceinte, il est préférable de prescrire, dans la mesure du possible, une forme monovalente si elle existe.

Compte tenu de la contre-indication des vaccins vivants atténués (en particulier rubéole, rougeole, varicelle) chez la femme enceinte, des efforts devraient être faits pour immuniser les femmes non immunes contre ces maladies avant une grossesse ou juste après la naissance de l'enfant.

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. Le caractère parfois imprévisible de l'allergie, et en particulier de sa forme grave, la réaction ou le choc anaphylactique, impose que tout vaccinateur, dans son cabinet, dispose des moyens thérapeutiques immédiats pour y faire face.

De plus, il faut savoir que l'abstention vaccinale n'est pas sans inconvé-

nient : 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. Toute personne allergique avérée à l'un des constituants d'un vaccin ne devrait pas recevoir un autre vaccin le contenant : pour la néomycine et la streptomycine, seules les réactions anaphylactiques immédiates sont des contre-indications, les autres réactions retardées n'en sont pas : l'intérêt du vaccin surpasse l'inconvénient mineur lié à l'allergie : prurit mineur entre la 48^e et la 96^e heure. Aucun vaccin ne contient de pénicilline.

Chez les personnes allergiques à l'œuf, il faut distinguer les vaccins cultivés sur œuf embryonné de poule (grippe, fièvre jaune, encéphalite à tiques), 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 pratique, un certain nombre de précautions s'appliquent à la vaccination des allergiques :

- Ne pas vacciner lors d'une poussée évolutive de la maladie.
- S'assurer que le vaccin utilisé ne contient pas d'antibiotiques réputés dangereux chez cet allergique.
- Prescrire un antihistaminique le matin même de la vaccination et poursuivre le traitement jusqu'à deux jours après celle-ci.
- En cas d'antécédents d'allergie supposée à un vaccin, il convient de faire préciser le type clinique de réaction et de rechercher l'allergène en cause. Si le bilan allergologique n'est pas possible dans un bref délai et si la vaccination est urgente, on peut envisager une épreuve de tolérance, consistant à 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 au 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

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

croissante, jusqu'à la dose entière. Ces épreuves doivent être pratiquées par des équipes entraînées, avec une voie veineuse en place. Noter que les tests par voie intradermique ne doivent pas être réalisés avec les vaccins adsorbés.

■ Les allergies supposées, non avérées, ou les allergies chez des proches de la famille ne sont pas des contre-indications. Les seules contre-indications sont les réactions anaphylactiques.

VACCINATION DES PERSONNES IMMUNODÉPRIMÉES

La tolérance et l'efficacité des vaccins chez les personnes immunodéprimées, population hétérogène, sont conditionnées par la nature et l'intensité de l'immunodépression, qui sous-tend la fréquence du risque infectieux et sa gravité.

L'expérience de l'administration de vaccins dans cette population est souvent faible (peu de publications, peu d'études spécifiques), en dehors de la population des personnes infectées par le VIH. Dans un grand nombre de situations, les considérations théoriques priment.

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 au cas par cas (analyse du ratio bénéfice/risque de la vaccination *versus* risque de la maladie) 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. Le seul risque est celui d'une réponse immunitaire variable ou diminuée. La capacité de développer une réponse correcte dépend du type et de la date de survenue de l'immunodépression. Le dosage des anticorps sériques protecteurs devrait être proposé quatre à six semaines après la vaccination.

Après l'arrêt d'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 de lymphocytes atteint au moins 1 000/ μ l.

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque, à méningocoques et à Hib avant l'âge de 5 ans 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 en 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.

Dans les déficits en complément ou les désordres des fonctions lymphocytaires, il est possible d'administrer les vaccins vivants atténués. Seul le BCG est contre-indiqué en cas de granulomatose septique et défaut d'adhésion des neutrophiles.

DÉFICITS IMMUNITAIRES SECONDAIRES (ACQUIS)

Lorsque le déficit immunitaire est secondaire à une thérapeutique immunosuppressive, une vaccination de rappel, réalisée alors que le calendrier vaccinal avait été respecté (la primovaccination et éventuellement des rappels avaient été faits) avant l'état d'immunosuppression, 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 avec un vaccin viral vivant. En l'absence de varicelle antérieure, les recommandations vaccinales doivent être respectées (*voir La vaccination contre la varicelle*). Après traitement par antagoniste du TNF-alpha, radiothérapie, maladie sous-jacente à composante immunologique, le délai à respecter avant de reprendre les vaccinations peut être supérieur à trois mois.

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 ou un adulte 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 ou un adulte, pendant plus de quatorze jours, ne doivent pas recevoir de vaccins viraux vivants avant au moins un mois après la fin du traitement.
- Les personnes 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 d'autres infections et de leurs complications (virus de l'hépatite B, papillomavirus).

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 bactérien vivant (BCG) ne doivent pas être administrés. La vaccination triple rougeole-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

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'Ac anti-HBs 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 cardio-respiratoires, etc.	Recommandée
Contre la rubéole	Femmes non immunisées jusqu'à 45 ans	Pas de données
Contre le tétanos	Rappel tous les 10 ans	Recommandée
Contre la varicelle	<i>Voir Recommandations particulières, Calendrier vaccinal</i>	Contre-indiquée

D'après J.-F. Delfrayssy (dir.) *Rapport 2002 : Prise en charge des personnes infectées par le VIH*. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2002 et P. Yéni (dir.) *Rapport 2006 : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH*. Recommandations du groupe d'experts. Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2006.
http://www.sante.gouv.fr/html/actu/yeni_sida/rapport_experts_2006.pdf

grave (nombre de T₄ > 200/mm³) en deux doses, la première à 12 mois, la deuxième avec au moins un mois d'écart. L'*American Academy of Pediatrics* utilise les mêmes règles pour la vaccination contre la varicelle.

Les vaccins recommandés en routine — diphtérique, tétanique, coquelucheux 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 les vaccins heptavalent et 23-valent non conjugué de l'âge de 24 à 59 mois, et 23-valent après 5 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 avec le vaccin heptavalent conjugué, chez les enfants de moins de 2 ans et dès l'âge de 2 mois, avec les vaccins

heptavalent et 23-valent non conjugué de l'âge de 24 à 59 mois, et 23-valent après 5 ans, ainsi que la vaccination méningococcique C et contre la grippe (à partir de l'âge de 6 mois) sont également recommandées.

Les vaccins papillomavirus n'ont pas, à ce jour, été évalués chez les personnes infectées par le VIH ou les greffés, même si des études sont en cours sur la tolérance, l'immunogénicité et l'efficacité. Les résultats ne sont pas actuellement disponibles.

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 appartient à un groupe à risque.
- 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, quel que soit le degré initial de prématurité.

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 acellulaire, les taux moyens d'anticorps sont inférieurs chez les prématurés à

ceux des nouveau-nés à terme vaccinés selon le calendrier classique (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 (traitement 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 contre l'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 Références*).

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. En revanche, elle est désormais recommandée à l'entourage familial direct d'un enfant né prématurément et effectuée à l'enfant dès l'âge de 6 mois, particulièrement en cas d'atteinte pulmonaire.

VACCINATION DES VOYAGEURS

Les voyages dans les pays tropicaux et/ou à bas niveau d'hygiène 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 liées au voyage et des maladies d'importation (CMVI), comité technique permanent rattaché à la commission Sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique (arrêté du 18 septembre 2007 relatif au CMVI et arrêté du 18 septembre 2007 portant nomination au CMVI). Les recommandations en matière de vaccination ont été publiées dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* n° 25-26 du 24 juin 2008, avec les autres recommandations sanitaires 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 séjour de plus d'un mois 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 9 mois (6 mois en cas de circonstances épidémiologiques particulières, notamment épidémie ou zone rurale et forestière de transmission).

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 1 an (la présentation pédiatrique, qui contient la moitié de la dose adulte, est à utiliser entre 1 et 16 ans).

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

Infections invasives à méningocoques :

– La vaccination avec un **vaccin contre les méningocoques des groupes A et C** est recommandée :

- aux enfants de plus de 2 ans et aux jeunes adultes se rendant dans un pays où sévit une épidémie (avec possibilité de vacciner à partir de l'âge de 6 mois en cas d'épidémie à méningocoque A) ;
- aux personnes se rendant dans cette zone pour y exercer une activité dans le secteur de la santé ou auprès de réfugiés ;
- aux personnes se rendant dans une zone d'endémie (ceinture de la méningite en Afrique) au moment de la saison de transmission, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale.

La vaccination n'est pas recommandée chez les autres voyageurs, y compris ceux séjournant brièvement dans une zone d'endémie mais ayant peu de contacts avec la population locale.

– Le **vaccin tétravalent A, C, Y, W135** doit être réservé aux voyageurs exposés se rendant dans une zone où le risque de méningite à méningocoque W 135 est avéré. La vaccination par le vaccin tétravalent est exigée par les autorités saoudiennes pour les personnes se rendant au pèlerinage de La Mecque ou de Médine (Hadj ou Umrah) ; elle doit dater de plus de dix jours et de moins de trois ans. 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.

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.

■ Séjour prolongé ou « aventureux » et en situation d'isolement (surtout en Asie, notamment en Inde et en Afrique du Nord et subsaharienne).

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, disponibles seulement sur autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative.

- **Choléra** : le vaccin contre le choléra, administré *per os*, est actuellement indisponible en France. 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.

Administration : deux doses à une semaine d'intervalle.

Enfants de 2 à 6 ans : trois doses à une semaine d'intervalle.

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 3200/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 circonstanciées vis-à-vis des principales infections tropicales et à transmission féco-orale, en prévision d'un départ en zone d'endémie. En décembre 2007, plus de 10 100 militaires étaient déployés au titre des opérations extérieures, essentiellement en Afrique centrale et de l'Ouest, en Asie centrale et au Proche-Orient (source : ministère de la Défense).

Le calendrier vaccinal est révisé annuellement depuis 2004 sur la base de travaux d'un groupe de travail composé de médecins épidémiologistes, hygiénistes, infectiologues, microbiologistes et médecins des unités militaires, 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 (voir CM n° 3068/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 14 décembre 2007 pour le calendrier 2008, [tableau III]). Le programme de vaccination des professionnels de santé dans les armées fait l'objet d'une fiche technique spécifique [tableau IV]. Il inclut les obligations vaccinales auxquelles est soumise cette catégorie professionnelle et les vaccinations nationales recommandées par la commission Sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique vis-à-vis de la coqueluche, de la varicelle, de la rougeole.

Sur le plan technique, tout acte de vaccination est précédé d'un interrogatoire médical à la recherche de facteurs de risque en vue de dépister d'éventuelles contre-indications. 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. 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).

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. Par ailleurs, les effets indésirables des vaccins sont soumis à surveillance dans les armées et font l'objet d'un rapport annuel.

NOUVELLES VACCINATIONS RÉGLEMENTAIRES EN 2008

■ La **coqueluche** est une affection soumise à surveillance épidémiologique dans les armées. Du fait de la survenue de cas groupés au sein des forces, essentiellement en opérations extérieures, la vaccination contre la coqueluche est introduite dans le tableau général de vaccination des militaires. Cette mesure permet également de suivre les recommandations nationales de vaccination contre la coqueluche éditées par le Haut Conseil de la santé publique. Sur le plan pratique, la vaccination contre la coqueluche est pratiquée avec le vaccin quadrivalent dTcaP à l'incorporation ou lors du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio chez les militaires n'ayant pas reçu de vaccin contre la coqueluche au cours des dix dernières années.

TABLEAU III

Calendrier vaccinal dans les armées (Circulaire ministérielle n° 3068/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 14 décembre 2007)

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, la poliomyélite et la coqueluche	À faire en l'absence de preuve écrite de vaccination ou de rappel de plus de dix ans, avec un vaccin quadrivalent combiné diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche faiblement dosé en anatoxine diphtérique.	Tous les 10 ans avec dTPolio
Intradermoréaction à la tuberculine	Uniquement pour les personnels de santé.	
Vaccination contre la grippe	À faire quelle que soit la date de l'incorporation.	Tous les 3 ans
Deuxième convocation J3		
Lecture IDR et mesure en mm	Réalisée par un médecin et inscrite dans le livret médical.	
BCG	Uniquement pour les personnels de santé, 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 contre la fièvre typhoïde	Vaccination en une seule injection.	Tous les 3 ans*
Vaccination contre l'hépatite A (1 ^{re} injection)	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 contre la fièvre jaune	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	Rappel : utiliser un vaccin combiné A + B 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	Rappel	Aucun

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

** Uniquement pour les personnels appelés à servir outre-mer en zone à risque de fièvre jaune, y compris Djibouti.

TABLEAU IV

Vaccinations des professionnels de santé dans les armées – fiche technique spécifique

En milieu professionnel, le risque d'exposition est évalué par le médecin de prévention. Pour le personnel des établissements militaires de prévention et de soins exposé à un risque de contamination professionnelle et pour les élèves et les étudiants des établissements militaires se préparant à l'exercice de professions de santé sont appliquées les vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé visées ci-dessous et les vaccinations obligatoires du calendrier vaccinal des armées.

A. VACCINATIONS OBLIGATOIRES POUR LES PROFESSIONNELS DE SANTÉ AU NIVEAU NATIONAL

Personnels visés par l'article L. 3111.4 du code de la santé publique, loi du 18 janvier 1991, arrêté du 5 mars 1991, arrêté du 23 août 1991, arrêté du 29 avril 1999

Diphthérie, Tétanos, Poliomyélite	Rappel tous les 10 ans avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique.
Hépatite B	Trois injections (schéma M0, M1, M5 à 12) et contrôle des anticorps anti-HBs si la primovaccination a été effectuée après l'âge de 13 ans.
Typhoïde	Une injection, puis revaccination tous les 3 ans pour les personnels de laboratoire d'analyse de biologie médicale (techniciens, praticiens, biologistes).

Personnels des établissements de santé et autres visés par le décret d'application de l'article L. 3112.1 du code de la santé publique

Tuberculose Réf. : arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques, <i>Journal officiel</i> du 29 juillet 2004	<p>Une vaccination par le BCG, même ancienne, sera exigée à l'embauche. Sont considérées comme ayant satisfait à l'obligation vaccinale par le BCG :</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les personnes apportant la preuve écrite de leur vaccination. – Les personnes présentant une cicatrice vaccinale pouvant être considérée comme la preuve de la vaccination par le BCG (arrêté du 13 juillet 2004). <p>Une IDR à la tuberculine à 5 unités de tuberculine liquide est obligatoire à l'embauche. Le résultat de la mesure doit être noté, il servira de test de référence.</p> <ul style="list-style-type: none"> – Les sujets présentant une induration supérieure à 15 mm ou une réaction phlycténulaire devront être revus en consultation pour vérifier l'absence de tuberculose-infection ou de tuberculose-maladie. – Si le test est négatif (diamètre de l'induration inférieur à 5 mm) et en l'absence de preuve écrite d'au moins une vaccination antérieure par voie intradermique, les sujets seront vaccinés par le BCG. Le contrôle de cette dernière vaccination par IDR n'est pas indiqué.
--	---

B. VACCINATIONS RÉGLEMENTAIRES DANS LES ARMÉES (SE RÉFÉRER AU CALENDRIER VACCINAL)

Elles viennent compléter les obligations vaccinales des personnels de santé des armées :

Vaccination contre la grippe	Schéma triennal.
Vaccinations contre les infections invasives à méningocoque	Vaccin tétravalent A, C, Y, W135.
Vaccination contre la rubéole	Pour le personnel féminin.
Vaccination contre la typhoïde	Séjour outre-mer ou OPEX.

C. VACCINATIONS RECOMMANDÉES AU NIVEAU NATIONAL

Grippe	L'obligation vaccinale annuelle des professionnels de santé et de tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque est suspendue (décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006 ; <i>Journal officiel</i> du 15 octobre 2006). Pour le personnel de santé des armées, la vaccination contre la grippe repose sur le schéma triennal spécifié dans le calendrier vaccinal des armées.
Coqueluche	Professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux.
Varicelle	Les personnels sans antécédents de varicelle et dont la sérologie est négative. La priorité sera donnée aux personnels des services accueillant des sujets à risque de varicelle grave (réanimation, hématologie, oncologie, maternité-pédiatrie, néonatalogie, maladies infectieuses, dermatologie). (Pour le personnel de santé des armées, se référer à la note n° 855/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 23 mars 2005.)
Rougeole	Les personnels de plus de 25 ans non vaccinés, sans antécédents de rougeole et dont la sérologie est négative.

- Compte tenu de la répartition géographique des **encéphalites à tiques** en Europe, la vaccination contre l'encéphalite à tiques est introduite dans le calendrier vaccinal pour les forces stationnées ou manœuvrant dans les zones à risque. Les militaires concernés sont ceux des unités de la brigade franco-allemande et des forces manœuvrant en Europe centrale et en Europe de l'Est.
- Vis-à-vis de la vaccination contre la tuberculose, l'obligation généralisée de vaccination par le vaccin **BCG** est suspendue pour les militaires en 2007, à l'exception des personnels de santé. La vaccination BCG reste réglementaire pour les professionnels soumis à l'obligation vaccinale, suivant les articles L. 3112-1, R. 3112-1C et R. 3112-2 du code de la santé publique.
- L'obligation vaccinale contre l'**hépatite B** des professionnels de santé a suivi l'actualisation de la liste des professions médicales et de santé qui différencie les professionnels qui pratiquent des actes invasifs et qui sont à haut risque d'exposition de ceux ne pratiquant pas d'actes invasifs.

AUTRES VACCINATIONS RÉGLEMENTAIRES

- À l'exception des professionnels de santé pour lesquels elle est obligatoire, la vaccination contre l'**hépatite B** est réglementaire pour les autres militaires, au vu du risque encouru quand ils 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.
- Concernant la prévention des **infections invasives à méningocoque**, la vaccination systématique des militaires à l'incorporation par le vaccin quadrivalent A, C, Y, W135 et la revaccination des personnels appelés à servir outre-mer est poursuivie.
- 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 par les centres de vaccinations internationales agréés situés dans les hôpitaux des armées et, depuis 2003, dans les services médicaux d'unités désignés par la Direction centrale du service de santé et habilités par le ministère chargé de la santé (Direction générale de la santé). Depuis 2007, un rappel de vaccination vis-à-vis de la fièvre jaune est pratiqué uniquement pour les personnels désignés à servir outre-mer et en opérations extérieures, dans des régions à risque pour cette affection.
- La vaccination contre la **grippe** selon le schéma triennal est introduite dans le calendrier vaccinal des armées depuis 1999 et maintenue en 2008. 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. Les études d'efficacité clinique conduites

en 2003-2004 ont montré l'absence de cas groupés ou d'épidémies au sein des unités alors que la souche circulante était antigéniquement différente des souches incluses dans la composition vaccinale.

En pratique, 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** : pour les militaires de la brigade franco-allemande et les unités stationnées dans les zones d'endémie de l'encéphalite à tiques (voir *Nouvelles recommandations en 2008*). Pour les forces stationnées dans les zones d'endémie en France, l'indication de cette vaccination se fait au cas par cas ;
- vaccination contre la **rage** ;
- vaccination contre la **leptospirose**.

VACCINATIONS POUR LE PERSONNEL DE SANTÉ

INTRODUCTION

La vaccination des personnels de santé a deux objectifs :

- les prémunir contre un risque professionnel en leur assurant, par cet acte de prévention primaire, une protection individuelle ;
- en les immunisant, éviter qu'ils ne contaminent leur entourage et tout particulièrement les patients dont ils ont la charge : il s'agit alors de vaccination « altruiste » visant à prévenir une infection nosocomiale.

La vaccination doit s'intégrer dans une démarche globale de prévention des risques infectieux élaborée par l'employeur en collaboration avec le médecin du travail, le Comité d'hygiène et de sécurité et des conditions de travail (CHSCT) et le Comité de lutte contre les infections nosocomiales (Clin). Elle ne saurait remplacer les mesures de protection collectives et individuelles visant à réduire l'exposition.

CADRE GÉNÉRAL

Les vaccinations en milieu de travail sont régies par deux réglementations différentes.

- Le code de la santé publique (art L. 3111-4 et L. 3112) rendant obligatoires, pour certains personnels particulièrement exposés, certaines vaccinations. Il s'agit des étudiants des filières médicales et paramédicales **[encadré 1]** et des personnes exposées travaillant dans certains établissements et organismes **[encadré 2]**.
- Le code du travail (art. R.231-65), qui prévoit qu'un employeur sur proposition du médecin du travail peut recommander une vaccination.

La vaccination obligatoire s'impose au salarié : c'est une obligation indivi-

ENCADRÉ 1

ÉTUDIANTS SOUMIS À L'OBLIGATION

Obligation vaccinale pour la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, l'hépatite B*

Professions médicales et pharmaceutiques

- Médecin
- Chirurgien-dentiste
- Pharmacien
- Sage-femme

Autres professions de santé

- Infirmier
- Infirmier spécialisé
- Masseur-kinésithérapeute
- Pédicure podologue
- Manipulateur d'électroradiologie médicale
- Aide-soignant
- Auxiliaire de puériculture
- Ambulancier
- Technicien en analyses biomédicales

Obligation vaccinale pour le BCG**

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 :

Professions de caractère sanitaire

- Aides-soignants
- Ambulanciers
- Audio-prothésistes

- Auxiliaires de puériculture
- Ergothérapeutes
- Infirmiers et infirmières
- Manipulateurs d'électro-radiologie médicale
- Masseurs-kinésithérapeutes
- Orthophonistes
- Orthoptistes
- Pédicures-podologues
- Psychomotriciens
- Techniciens d'analyses biologiques

Professions de caractère social

- Aides médico-psychologiques
- animateurs socio-éducatifs
- Assistants de service social
- Conseillers en économie sociale et familiale
- Éducateurs de jeunes enfants
- Éducateurs spécialisés
- Éducateurs techniques spécialisés
- Moniteurs-éducateurs
- Techniciens de l'intervention sociale et familiale

* Arrêté du 6 mars 2007.

** ArticleR. 3112-1 du CSP.

duelle, de nature contractuelle, à laquelle il ne peut déroger sans risquer une rupture de contrat, sauf en cas de contre-indication médicale reconnue par le médecin du travail. Il n'en est pas de même pour une vaccination recommandée, que le salarié peut refuser.

Quel que soit le type de vaccination :

- elle ne doit être réalisée qu'après évaluation du risque et information du salarié quant à ce risque et aux moyens de s'en prémunir ;
- elle doit répondre à la réglementation et aux recommandations du calendrier vaccinal ;
- elle est à la charge de l'employeur dès lors qu'elle est justifiée par l'existence d'un risque professionnel ;

ENCADRÉ 2

ÉTABLISSEMENTS VISÉS PAR L'OBLIGATION

Obligation vaccinale pour la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, l'hépatite B*

Art. 1 Toute personne exposée à des risques de contamination doit être immunisée contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite lorsqu'elle exerce une activité professionnelle dans les catégories suivantes d'établissements ou d'organismes publics ou privés de prévention ou de soins :

1. Établissements ou organismes figurant aux nomenclatures applicables aux établissements sanitaires et sociaux en exécution de l'arrêté du 3 novembre 1980 modifié susvisé :

- établissements relevant de la loi hospitalière ;
- dispensaires ou centres de soins ;
- établissements de protection maternelle et infantile (PMI) et de planification familiale ;
- établissements de soins dentaires ;
- établissement sanitaire des prisons ;
- laboratoires d'analyses de biologie médicale ;
- centres de transfusion sanguine ;
- postes de transfusion sanguine ;
- établissements de conservation et de stockage de produits humains autres que sanguins ;
- établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;

- établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés ;

- établissements d'hébergement pour personnes âgées ;

- services sanitaires de maintien à domicile ;

- établissements et services sociaux concourant à la protection de l'enfance ;

- établissements de garde d'enfants d'âge préscolaire ;

- établissements de formation des personnels sanitaires.

2. Autres établissements et organismes :

- services communaux d'hygiène et de santé ;

- entreprises de transport sanitaire ;

- services de médecine du travail ;

- centres et services de médecine préventive scolaire ;

- services d'incendie et de secours.

Art. 2 Sont assimilées aux établissements et organismes mentionnés à l'article précédent, dans la mesure où elles participent à l'activité de ces derniers :

- les blanchisseries ;

- les entreprises de pompes funèbres ;

- les entreprises de transport de corps avant mise en bière.

ÉTABLISSEMENTS VISÉS PAR L'OBLIGATION (SUITE)

Obligation vaccinale pour le 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 :

- établissements de santé publics et privés, y compris les établissements mentionnés à l'article L. 6141-5;
- hôpitaux des armées et Institution nationale des invalides;

- services d'hospitalisation à domicile;
 - dispensaires ou centres de soins, centres et consultations de protection maternelle et infantile;
 - établissements d'hébergement et services pour personnes âgées;
 - structures prenant en charge des malades porteurs du virus de l'immunodéficience humaine ou des toxicomanes;
 - centres d'hébergement et de réinsertion sociale;
 - structures contribuant à l'accueil, même temporaire, de personnes en situation de précarité, y compris les cités de transit ou de promotion familiale;
 - foyers d'hébergement pour travailleurs migrants.
5. Les sapeurs-pompiers des services d'incendie et de secours.

* Arrêté du 15 mars 1991 modifié par l'arrêté du 29 mars 2005.

** Article R. 3112-2 et 4 du CSP.

- le salarié a le libre choix du médecin vaccinateur : médecin du travail, médecin traitant.

Le rôle du médecin du travail dans la pratique des vaccinations en milieu de travail est bien détaillé dans la lettre-circulaire du 26 avril 1998 (en cours d'actualisation).

LES VACCINATIONS OBLIGATOIRES

Vaccination contre l'hépatite B

L'hépatite B, pathologie professionnelle majeure dans les années soixante-dix (plusieurs centaines d'hépatites B professionnelles reconnues chaque année dans le régime général de la Sécurité sociale), est en passe d'être maîtrisée grâce à la vaccination, comme le montre le faible nombre d'hépatite B aiguës déclarées en maladie professionnelle ces dernières années. Rappelons que, pour une personne non immunisée, le taux de transmission après une piqûre exposant une personne infectée par le VHB varie de 6 à 45 % en fonction de la virémie du patient-source.

Après une vaccination bien conduite (schéma complet : M0, M1, M6 à M12), plus de 95 % des jeunes adultes immunocompétents ont un titre d'anticorps anti-HBs > 10 mUI/ml et sont considérés comme immunisés. Au-delà de 40 ans, moins de 90 % des personnes s'immunisent après 3 doses de vaccin. Afin de pouvoir faire bénéficier les professionnels exposés de doses additionnelles en cas de non-réponse à la vaccination, le calendrier vaccinal prévoit donc un contrôle des anticorps anti-HBs post-vaccinaux en cas de vaccination après 25 ans.

En 2003, le CSHPF a recommandé d'abaisser cette limite d'âge à 13 ans pour les personnes réalisant des actes invasifs et pouvant, en cas de portage chronique du VHB, contaminer, à cette occasion, leur patient, même si le risque est très faible. En effet, la tranche d'âge 13-25 ans est celle où la contamination par l'hépatite B est la plus fréquente (comportement à risque de toxicomanie, risque sexuel). Afin de mieux dépister les personnels porteurs chroniques du VHB, l'arrêté du 6 mars 2007 (se substituant à celui du 26 avril 1999) est donc venu modifier les limites d'âges et les seuils d'anticorps demandés dans le cadre de la vaccination, avec un objectif de protection des patients

[encadré 3]. Deux points sont à souligner :

■ Lorsque le titre des anticorps est entre 10 et 100 mUI/ml, il est possible bien qu'exceptionnel que la personne soit malgré tout porteuse de l'antigène

ENCADRÉ 3

CONDITIONS D'IMMUNISATION CONTRE L'HÉPATITE B POUR LES PROFESSIONNELS EXPOSÉS VISÉS À L'ARTICLE L. 3111-4 (ARRÊTÉ DU 6 MARS 2007)

Sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B les personnes :

■ Ayant reçu une vaccination complète (schéma 0-1-6 mois) :

- avant l'âge de 13 ans pour les médecins, chirurgiens, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens, techniciens d'analyses biomédicales,
- avant l'âge de 25 ans pour les aides-soignants, ambulanciers, auxiliaires de puériculture, manipulateurs radio, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues.

■ Si la vaccination a été réalisée au-delà de ces limites d'âge respectives, un taux, même ancien, des anticorps anti-HBs est exigé :

■ Ac antiHBs > 100 UI/l : immunisé.

■ Ac antiHBs < 100 UI/l : recherche Ag HBs.

■ Si Ag HBs négatif et :

- 10 UI/l < Ac anti-HBs < 100 UI/l : immunisé ;
- anti-HBs < 10 UI/l :
- doses additionnelles à la primovaccination (jusqu'à 3) sont à proposer ;
- si persistance de la non-réponse à un contrôle 1 à 2 mois après la 6^e dose et si maintien en poste : contrôle sérologique complet annuel* pour dépister une éventuelle contamination par le VHB.

■ Si Ag HBs positif : restrictions éventuelles d'aptitude en fonction notamment du poste et de la virémie.

* La recherche régulière d'antigènes HBs n'est obligatoire que pour les professions pratiquant des actes invasifs telles que définies dans l'avis du CSHPF du 27/06 et 07/11/2003 (catégorie 1 : vaccinés après 13 ans) afin de dépister un risque de transmission aux patients.

HBs. Lorsque cette hypothèse est éliminée, on peut considérer la personne immunisée, quelle que soit sa profession : le seuil d'immunisation reste à 10 mUI/ml. Si la personne est porteuse de l'Ag HBs, son aptitude à poursuivre ses fonctions sera évaluée au cas par cas en fonction des gestes invasifs réalisés, de la virémie et des possibilités de traitement.

■ En cas de présence conjointe d'anticorps anti-HBc et d'anticorps anti-HBs, signant une infection VHB ancienne, la vaccination est inutile.

D'autre part, la sclérose en plaques n'est pas une contre-indication mais une précaution d'emploi mentionnée pour certains vaccins. Chez les personnels de santé exposés, la balance bénéfice-risque est en faveur de la vaccination (voir chapitre *Vaccination contre l'hépatite B*).

BCG

Des épidémies de **tuberculose nosocomiale** ont été décrites, surtout aux États-Unis mais aussi en France dans les années 1990. Les services les plus exposés sont ceux accueillant de nombreux malades bacillifères, patients à risque de multirésistance, et/ou nombreux malades immunodéprimés, notamment infectés par le VIH, ainsi que les postes où sont utilisées des techniques générant des aérosols (endoscopie, intubation, kinésithérapie respiratoire...). Aux États-Unis où le BCG n'est pas pratiqué, la surveillance des soignants est basée sur l'intradermoréaction à la tuberculine (IDR), dont la positivité signe, en général, l'infection tuberculeuse. Avant la mise en œuvre des mesures d'isolement respiratoire, des taux annuels de conversion tuberculique très élevés étaient constatés dans des services exposés. Même si depuis les mesures de prévention ont fait la preuve de leur efficacité, la tuberculose est toujours présente chez les soignants en France, exposant en outre les patients à un risque nosocomial.

La vaccination par le BCG reste, à ce jour, obligatoire pour les professionnels de santé exposés, mais l'obligation de revaccination a été supprimée. Avant l'entrée dans la profession, une IDR doit être réalisée. Si elle est négative (induration < 5 mm), seuls les agents n'ayant jamais reçu le BCG depuis la naissance seront vaccinés, sans limite d'âge. Si l'efficacité du BCG sur les formes graves de l'enfant est reconnue, la prévention des formes de l'adulte, en particulier les tuberculoses pulmonaires, est plus discutée. Cette efficacité incomplète impose de dépister les cas éventuels d'infections tuberculeuses par une surveillance médicale rigoureuse des soignants (voir *Avis du 15 novembre 2002 du CSHPF*).

Vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite

Bien qu'exceptionnels, les contacts avec un patient atteint de diphtérie sont possibles en France (deux cas d'importation en 2002 et 2004). Or plus du tiers des adultes de plus de 30 ans ont des taux d'**antitoxine** insuffisants. Les personnels de santé doivent avoir été vaccinés contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite et des rappels décennaux doivent être faits avec une dose

réduite d'anatoxine diphtérique. Pour les soignants qui n'auraient jamais été vaccinés ou dont la vaccination serait incertaine, voir chapitre *Aspects pratiques des vaccinations, les modalités de rattrapage*.

Vaccination contre la typhoïde

À l'heure actuelle, avec l'implantation de postes de sécurité microbiologique et de bonnes pratiques de laboratoires, le risque de typhoïde a pratiquement disparu. Néanmoins, la vaccination reste obligatoire (une injection tous les trois ans). L'obligation d'immunisation ne concerne évidemment que les personnes exposées au risque de contamination (soit essentiellement celles qui manipulent des selles).

LES VACCINATIONS RECOMMANDÉES

Vaccination antigrippale

Très contagieuse, la grippe peut entraîner des épidémies nosocomiales tant parmi les soignants que les patients, notamment âgés. La vaccination des personnels peut limiter la dissémination du virus : des études ont montré la réduction de la mortalité des personnes âgées, en période d'épidémie, dans les collectivités où les personnels étaient activement vaccinés.

En milieu de soins, la prévention repose en priorité sur la vaccination antigrippale des patients fragiles et des personnels de santé en contact avec eux. La couverture vaccinale, même si elle progresse, reste insuffisante (48 % enquête TNS-Sofres 2005). Bien que prévue par l'article L. 3111-4 comme une obligation vaccinale pour les professionnels de santé, l'obligation vaccinale contre la grippe a été suspendue par le décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006. Elle demeure toutefois fortement recommandée pour les professionnels concernés, en particulier pour les protéger des gripes saisonnières.

Vaccination contre la varicelle

Bien qu'en majorité immunisés dans leur enfance, 1,5 % à 4,3 % des personnels soignants, en France, restent réceptifs au virus de la varicelle. Maladie en général bénigne, la varicelle peut avoir des conséquences graves en milieu de soins. En effet, la varicelle professionnelle concerne des adultes chez qui la fréquence des complications est 25 fois plus importante que chez l'enfant. Il s'agit en majorité de femmes en âge de procréer, sachant que la varicelle est plus grave chez la femme enceinte et qu'elle est à l'origine de varicelles congénitales et néonatales. La varicelle étant très contagieuse, le soignant en incubation (contagieux deux jours avant l'éruption) peut être à l'origine de transmissions nosocomiales particulièrement dommageables, en particulier chez l'immunodéprimé et le nouveau-né.

La vaccination est recommandée pour les professionnels sans antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative :

professionnels de santé en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de varicelles graves : immuno-déprimés, services de gynéco-obstétrique, maladies infectieuses, personnels des crèches. Il faut s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Elle est également proposée en prophylaxie car, administrée dans les 72 heures suivant l'exposition, elle prévient plus de 90 % des varicelles.

Vaccination contre la coqueluche

La coqueluche est une maladie qui peut être sévère, voire fatale, pour les personnes fragilisées (très jeunes nourrissons et personnes souffrant d'affections respiratoires chroniques). La protection acquise par la vaccination ou la maladie ne dure que quelques années, la majorité de la population adulte peut donc contracter la maladie. La coqueluche de l'adulte, bien que le plus

TABLEAU V

Tableau synthétique sur les vaccinations des personnels de santé

Type de vaccin	Modalités
Vaccinations obligatoires	
Diphthérie, tétanos, poliomyélite	Rappel tous les 10 ans avec dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio)
Hépatite B	Primovaccination : schéma 0-1-6 mois ³ +/- contrôle des anticorps anti-HBs ⁴
Typhoïde	1 dose, puis rappel tous les 3 ans
BCG	1 injection intradermique ⁵
Vaccinations recommandées⁷	
Grippe	1 fois par an
Coqueluche	Utiliser un vaccin contenant une valence coquelucheuse acellulaire lors d'un rappel de dTPolio ⁹
Rubéole	1 injection
Rougeole	1 dose de vaccin trivalent (rougeole-oreillons-rubéole)
Varicelle	2 doses à 6-10 semaines d'intervalle
Hépatite A	2 doses à 6-12 mois d'intervalle

1. Arrêté du 6 mars 2007 : liste des professions concernées.

2. Arrêté du 15 mars 1991 : liste des établissements.

3. Schéma 4 doses (3 doses rapprochées à un mois d'intervalle + un rappel un an plus tard) si nécessité d'immunisation rapide.

4. Voir arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.

5. L'obligation de revaccination par le BCG chez les personnes qui ont une IDR négative a été supprimée en 2004 : la preuve d'une seule vaccination antérieure, même ancienne, suffit (R. 3112-4 du code de la santé publique).

souvent peu grave, peut entraîner une toux invalidante et surtout se transmettre à l'entourage, tout particulièrement les nourrissons avant l'âge de la vaccination.

La vaccination contre la coqueluche est donc recommandée :

- Pour les personnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les EHPAD : vaccination par un vaccin dTcaPolio à l'occasion d'un rappel décennal dTPolio. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.
- Le rattrapage vaccinal des professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux :
 - personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois ;
 - personnel de la petite enfance.

Pour l'ensemble de ces personnels, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent dTcaPolio

Personnels concernés	
	Étudiants des professions médicales et paramédicales ¹ Professionnels exposés des établissements de prévention et de soins ²
	Étudiants des professions médicales et paramédicales ¹ Professionnels exposés des établissements de prévention et de soins ²
	Uniquement le personnel des laboratoires d'analyses médicales
	Étudiants des professions médicales et paramédicales ⁶ Professionnels exposés des établissements de prévention et de soins ²
	Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier avec des sujets à risque ⁸
	Personnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les EHPAD. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales Personnels en contact avec des nourrissons (maternités, néonatalogie, pédiatrie, petite enfance)
	Femmes en âge de procréer non vaccinées et/ou séronégatives (surtout en cas de contact avec de jeunes enfants)
	Personnels > 28 ans non vaccinés + sans antécédents certains de rougeole + séronégatifs : en formation, à l'embauche ou en poste en priorité au contact de sujets à risque de rougeole grave
	Personnels (+ 1 ^{re} année d'études médicales ou paramédicales) sans antécédents certains de varicelle + séronégatifs, à l'embauche ou en poste en priorité au contact de sujets à risque de varicelle grave
	Personnels de crèche et de l'enfance handicapée

6. Listées aux articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du code de la santé publique.

7. Décret 94-352 du 4 mai 1994 : « le chef d'établissement recommande [...] 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 ».

8. Il ne s'agit plus d'une obligation vaccinale car celle-ci a été suspendue par le décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006.

9. Pour l'ensemble de ces personnels, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent dTcaPolio peut être ramené à deux ans. En cas de survenue de cas groupés en collectivité, le délai peut être ramené à un mois (voir Calendrier vaccinal 2008).

peut être ramené à deux ans. En cas de survenue de cas groupés en collectivité, le délai peut être ramené à un mois (*voir Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche (en cours d'actualisation)* <http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/>, lettre C, dossier Coqueluche).

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

Vaccination contre la rougeole

L'effet conjugué d'une couverture vaccinale insuffisante et d'une exposition plus faible dans l'enfance (du fait d'une moindre circulation du virus) entraîne une augmentation de l'âge moyen de survenue de la maladie avec une proportion des patients âgés de plus de 10 ans qui est passée de 13 % en 1985 à 62 % en 2002. Or dans cette population, le risque de survenue de complications est plus fréquent.

Il est donc proposé, dans le cadre du plan 2005-2010 d'élimination de la rougeole, que les professionnels de santé de plus de 28 ans non vaccinés et sans antécédents de rougeole (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, reçoivent une dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole que ce soit en formation, à l'embauche ou en poste en priorité dans les services accueillant des sujets à risque de rougeole grave.

Il faut s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Vaccination contre la rubéole

La vaccination contre la rubéole est recommandée à toute femme non immunisée en âge de procréer. En outre, le décret du 30 avril 1996 stipule que l'exposition professionnelle des femmes enceintes au risque de contracter la rubéole est interdite, sauf si la preuve existe que la salariée est suffisamment protégée par son état d'immunité.

Rappelons qu'avant de vacciner, il faut s'assurer de l'absence d'une grossesse débutante et éviter toute grossesse dans les deux mois suivant la vaccination, en raison d'un risque tératogène théorique.

Vaccination contre l'hépatite A

Des transmissions nosocomiales au personnel soignant, bien que rares, ont été décrites en réanimation néonatale ainsi que dans une unité de brûlés. Les patients sont en général des enfants, souvent immunodéprimés, qui excrètent longtemps le virus. Un des principaux facteurs de risque retrouvé est la prise de repas sur le lieu de travail. Néanmoins, dans la majorité des études, la prévalence des anticorps anti-VHA n'apparaît pas plus élevée chez les soignants que dans la population générale.

Le calendrier vaccinal recommande la vaccination aux sujets exposés professionnellement à un risque de contamination : personnels de crèches ou d'internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées.

En complément, la vaccination contre l'hépatite A peut être recommandée par le médecin du travail en fonction de l'évaluation du risque, en particulier en pédiatrie.

EN CONCLUSION

Rappelons que les vaccinations, actes de prévention primaire par excellence, n'en sont qu'un des éléments. Elles ne doivent en aucun cas se substituer aux mesures de prévention techniques, collectives et individuelles. Comme pour tout acte médical, leur indication doit toujours être précisément posée en tenant compte à la fois des données de l'évaluation des risques et de la possibilité d'effets secondaires. L'attitude sera différente en cas de vaccination obligatoire et de vaccination recommandée mais, quel que soit le type de vaccination, le professionnel doit être clairement informé.

Références

- Arrêté du 15 mars 1991 fixant la liste des établissements ou organismes publics ou privés de prévention ou de soins dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné (modifié par l'arrêté du 29 mars 2005, intégration des services d'incendie et de secours).
- Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques (JO 174 du 29 juillet 2004).
- Arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
- Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
- Avis du CSHPF sur l'obligation de vaccination contre la typhoïde en milieu professionnel tel qu'énoncé dans l'article L-111-4 du code de la santé publique (séance du 15 décembre 2000).
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la revaccination par le BCG et aux modalités de surveillance des professionnels exposés (séance du 15 novembre 2002).
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France – section maladies transmissibles – relatif à la vaccination contre l'hépatite virale B (séance du 8 mars 2002).
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France – section maladies transmissibles – relatif à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B (VHB) aux patients par les professionnels de santé (séances du 27 juin et du 7 novembre 2003).
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France – section des maladies transmissibles – du 19 mars 2004 relatif à la vaccination contre la varicelle.
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France – section maladies transmissibles – relatif à la réduction du délai entre deux vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche (séance du 24 mars 2006).
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la mise en œuvre de la protection individuelle contre la grippe des professionnels visés à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique par une obligation vaccinale (séance du 19 mai 2006).
- Calendrier vaccinal 2008.
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

- **Circulaire DGS/DH/1998/249 du 20 avril 1998 relative à la prévention de la transmission d'agents infectieux véhiculés par le sang ou les liquides biologiques lors des soins dans les établissements de santé.**
Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 25 : 107-111.
http://www.invs.sante.fr/beh/1998/9825/beh_25_1998.pdf
- **Circulaire 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.**
- **Circulaire 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.**
- **Circulaire DGS/SD5C/2007/164 du 16 avril 2007 relative à l'entrée en vigueur et aux modalités d'application des deux arrêtés du 6 mars 2007.**
- **Décret n° 94-352 du 4 mai 1994 relatif à la protection des travailleurs contre les risques résultant de leur exposition à des agents biologiques.**
Journal officiel du ministère du Travail, de l'Emploi et de la Formation professionnelle du 6 mai 1994, page 6620.
- **Décret n° 96-364 du 30 avril 1996 relatif à la protection des travailleuses enceintes ou allaitant contre les risques chimiques, biologiques et physiques (JO du 2 mai 1996).**
- **Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (JO 152 du 2 juillet 2004).**
- **Décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006 pris en application de l'article L. 3111-1 du code de la santé publique et relatif à l'obligation vaccinale contre la grippe des professionnels mentionnés à l'article L. 3111-4 du même code.**
- **Lettre-circulaire du 26 avril 1998 relative à la pratique des vaccinations en milieu de travail par les médecins du travail (en cours d'actualisation).**
- **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.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- **Stratégies vaccinales.**
In : Buisson Y. (coord.) *Vaccinations dans les armées*. Paris : Addim; 1999 : 33-86.
- Abiteboul D.
Risques infectieux professionnels pour le personnel de santé.
EMC, Toxicologie – Pathologie professionnelle 2006 ; 16546A10.
- 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. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2006 : 71.
- American Academy of Pediatrics.
Treatment of Anaphylactic Reactions.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2006 : 64.
- Black S, Shinefield H, Fireman B, *et al.*
Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.
Pediatr Infect Dis J 2000 ; 19 : 187-95.
- Bridges C, Kuehnert M, Hall C.
Transmission of influenza in health care settings.
Clin Infect Dis 2003 ; 37 : 1094-101.

- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/1994/22/beh_22_1994.pdf
 - Floret D, Salle BL, Claris O.
Faut-il vacciner les prématurés ?
Arch Pediatr 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 Pediatr 2002; 9 : 629-37.
 - Siegrist CA.
Quand et comment vacciner les anciens prématurés ?
Médecine et enfance 2000; 20 : 247-50.
 - 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.
 - Yéni P. (dir.)
Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH.
Rapport 2006.
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni_sida/rapports_experts_2006.pdf
- 

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 ou similaire à 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].

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, *avant toute exposition*

à cet 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 (exemple : paroi des bacilles à Gram négatif) ou de leurs produits (exemple : 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, par exemple les vaccins anti-rougeole, rubéole, oreillons.

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 (par exemple, le vaccin anti-poliovirus inactivé), des *fractions antigéniques ou sous-unités vaccinales* : particules virales déshabitées (antigène HBs pour le vaccin contre l'hépatite B ou pseudoparticules du nouveau vaccin anti-HPV sous la forme de capsides virales déshabitées), 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 (exemple : 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 situées 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 polysidiques, 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 lymphocytes T auxiliaires (Ta) CD4+** reconnaissent les peptides antigéniques associés aux molécules HLA de classe II à la surface des CPA grâce à un récepteur pour l'antigène, le récepteur des cellules 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 également 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 à la surface de toutes les cellules nucléées de l'organisme. Seules les cellules infectées peuvent présenter les peptides issus de l'agent infectieux sur ces molécules du CMH de classe I. Ces lymphocytes Tc sont ainsi susceptibles de détruire *in vivo* toutes les 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 au 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 conversion de lymphocytes B producteurs d'IgM en producteurs d'IgG ou IgA, puis la différenciation de ces lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des anticorps (surtout au début IgM). Une maturation d'affinité aboutit à la production d'anticorps IgG ou IgA, propriété qui sera conservée dans les 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, plus adaptée et plus efficace, 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 (de deux à plusieurs semaines) 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 anamnétique 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 (exemple : vaccin poliomyélitique, vaccin contre les rotavirus, vaccin grippal par voie nasale). Cependant, les défenses locales ou d'origine maternelle peuvent s'opposer à la pénétration du vaccin (exemple : anticorps maternels/vaccin rougeoleux) ; des virus naturels de même famille peuvent interférer avec le virus vaccinal (exemple : entérovirus/vaccin poliomyélitique oral...).

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 (exemple : 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 (exemple : vaccin coquelucheux entier).

■ La détermination de *sous-unités vaccinant*es correspond à la recherche d'une capacité de stimulation plus précise par les antigènes dominants du pathogène, et de moins d'effets secondaires ; mais leur immunogénicité est souvent moins grande.

– *Les vaccins inactivés protéiques* activent les lymphocytes T auxiliaires et les cellules T et B 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 polyosidiques* ne peuvent activer les lymphocytes T auxiliaires et induisent une réponse *thymo-indépendante*, à cellules B productrice d'anticorps IgM et IgG spécifiques. Mais les cellules à mémoire B et T ne pouvant se mettre en place, 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 polyosides 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 induite par des vaccins inactivés ou sub-unitaires. 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 soit déjà utilisés (ASO₄, squalène), soit 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 atténué 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 synthèse *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 (exemple : *Bordetella*, *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 naturelles de stimuler l'immunité (coqueluche, rougeole). Cette situation expose à d'éventuelles épidémies susceptibles de survenir 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 néces-

sitera 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 (exemple : 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 générale, 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, antibioprofylaxie...). 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 *efficience* sera jugée sur son impact dans la lutte contre la maladie infectieuse visée.

Un vaccin contribue à assurer la *prévention individuelle* (exemple : 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 (exemple : rougeole) : l'*immunité de groupe* permet même à des sujets non immunisés d'éviter la contamination à condition que la couverture vaccinale de la population soit suffisante ($\geq 95\%$ pour la rougeole). Le portage est diminué grâce à certains vaccins bactériens (*Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* C et *Streptococcus pneumoniae*) ce qui contribue à réduire le risque de contamination des sujets contacts non immunisés.

La vaccination permet l'*élimination* d'une maladie infectieuse d'un pays ou d'une région (l'introduction du micro-organisme dans la population ne donne lieu à aucune chaîne de transmission). Avec l'*éradication*, c'est la disparition mondiale et définitive d'une maladie infectieuse qui est obtenue (exemple : 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 injections 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

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.

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 b</i>	5 000	1 500	300-600

Source : Centers for Disease Control, États-Unis.

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 doit être associée à la surveillance épidémiologique de la maladie correspondante qui 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.

Références

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales (CMIT).
Vaccinations.
In : Pilly E. *Maladies infectieuses et tropicales*. 21^e édition. Paris : Vivactis Plus ; 2008 : 140-8.
- Ada G.
Advances in immunology. Vaccine and vaccination.
N Eng J Med 2001 ; 345 : 1042-53.
- Beytout J, Laurichesse H, Rey M.
Vaccinations.
EMC - Maladies infectieuses 2001 ; 8002Q10 : 14.
- 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 : S54-65.

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 et/ou des conditions qui permettront de pratiquer la vaccination. 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 donnée lors 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 personnalisée 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 que, 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 allergies*).

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 : étternuements, 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 généralisée,
 - 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° (dénomination commerciale Adrénaline Aguettant®)

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.

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 à deux reprises 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 le patient dans un service d'urgence. Sauf dans les cas où l'anaphylaxie est légère, il est recommandé de l'hospitaliser 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 antiseptique, 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 chez l'enfant, l'adolescent et l'adulte, ou de la face antéro-latérale de la cuisse chez le nourrisson, 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). L'injection de certains vaccins dans la fesse de nourrissons a pu être à l'origine de paralysies sciatiques.

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-

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 les personnes 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. L'injection par voie intradermique se fait à l'aide d'une aiguille de 0,4 à 0,5 mm de calibre (25-27 G), de 10 mm de long et à biseau court et d'une seringue subdivisée en centièmes de millilitre pour permettre de mesurer avec précision les très petits volumes. Pour les nourrissons de moins de 3 mois, il est conseillé d'utiliser la plus petite des aiguilles recommandées, de type courte biseautée 26 G/0,45. Le lieu recommandé est la face externe du bras, à l'union tiers moyen-tiers 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).

LES INTERVALLES ENTRE LES DOSES SUCCESSIVES, LE 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 nécessaires pour faire jouer à plein l'effet de rappel.

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

Tous les enfants non vaccinés de 2 à 16 ans doivent également recevoir deux doses de vaccin rougeole-oreillons-rubéole à au moins un mois d'intervalle, et les personnes de 17 à 28 ans recevoir une dose.

– 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.

En cas de risque particulier (plaie tétanigène), se référer aux recommandations du chapitre « La vaccination contre le tétanos ». 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.

TABLEAU I

Rattrapage des vaccinations chez les personnes de moins de 16 ans jamais vaccinées

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			
Pneumo 7	2	À 2 mois d'intervalle si moins de 2 ans d'âge		
6-10 ans				
DTCaPolio	4	Mois 0 : DTCaPolio, HB	Mois 8 à 12 : DTCaPolio, HB	À 11-13 ans ou plus de 2 ans après 1 ^{er} rappel : DTPolio
HB	3	Mois 2 : DTCaPolio, HB		
11-15 ans				
DTCaPolio	3	Mois 0 : DTCaPolio, HB	Mois 8 à 12 : DTCaPolio, HB	Tous les 10 ans : dTPolio
HB		Mois 2 : DTCaPolio, HB		

TABLEAU II

Rattrapage des vaccinations chez les personnes de 16 ans ou plus jamais vaccinées

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

* Première dose dTcaPolio.

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 les vaccins D, T, coqueluche, poliomyélite inactivé, Hib et hépatite B, d'autre part ;
- les vaccins D, T, coqueluche, poliomyélite inactivé, Hib et hépatite B, 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 viraux vivants non pas simultanément, mais dans un intervalle de temps inférieur à quatre semaines, puisse compromettre leurs réponses immunes (exemple : rougeole-oreillons-rubéole et fièvre jaune).

LES CONDITIONS DE CONSERVATION ET LE MAINTIEN DE LA CHAÎNE DU FROID, L'ÉLIMINATION DES VACCINS PÉRIMÉS ET DES 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 de l'emballage et du ou des conditionnements primaires (ampoules, flacons et/ou seringues préremplies), et les placer immédiatement au réfrigérateur.

Les problèmes de gestion des stocks sont identiques à ceux des médicaments, avec notamment la vérification régulière de la date de péremption pour éliminer les produits périmés.

D'une manière générale, les vaccins doivent être conservés à l'abri de la lumière, à une température comprise entre + 2 °C et + 8 °C. Les vaccins ne doivent pas être congelés.

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.

Le rangement des vaccins dans le réfrigérateur doit se faire de façon à ce que les vaccins ayant la date de péremption la plus courte soient utilisés en premier.

Après reconstitution, les vaccins vivants multidoses (vaccin BCG et vaccin fièvre jaune), qui peuvent être utilisés pour la vaccination successive de plusieurs sujets, doivent être conservés au froid entre chaque utilisation et éliminés à la fin de la séance de vaccination (*voir chapitres spécifiques*).

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

Les vaccins unidoses sous forme de poudre doivent être utilisés immédiatement après leur reconstitution. Il faut s'assurer de la dissolution complète ou de la bonne mise en suspension de la poudre dans le solvant avant l'injection.

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

En aucun cas il ne faut remettre le capuchon sur l'aiguille après utilisation. 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 médicale², qui, sauf urgence, doit être écrite, qualitative et quantitative, datée et signée (article R.4311-7 du code de la santé publique).

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

2. La loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 a prévu que « l'infirmier ou l'infirmière peut effectuer certaines vaccinations sans prescription médicale dont la liste, les modalités et les conditions de réalisation sont fixées par décret en Conseil d'État pris après avis du Haut Conseil de la santé publique ». Un décret, en cours de publication, prévoit que cette possibilité s'applique, pour certains patients, à la vaccination contre la grippe à l'exception de la première injection.

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.

Références

- **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 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Extrait de la circulaire DH/S12/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.
http://www.invs.sante.fr/beh/1998/9845/beh_45_1998.pdf
- Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations.
Plan de vaccination suisse 2008.
http://www.infovac.ch/index2.php?option=com_docman&task=docget&Itemid=95&id=16
- American Academy of Pediatrics.
Active immunization.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2006 : 9-53.
- American Academy of Pediatrics.
Passive immunization.
In : Pickering LK, ed. *Red Book. 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases.* 27th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2006 : 54-66.
- 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 procédures conduisant au remboursement 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 pharmaceutique incluant des informations relatives à la sécurité virale.

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. Les agences sont tenues d'émettre un rapport public d'évaluation. 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 par un laboratoire pharmaceutique pour un médicament pour lequel 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 auprès du public pour un médicament n'est admise qu'à la condition que ce médicament ne soit pas soumis à prescription médicale, qu'aucune de ses différentes présentations ne soit remboursable par les régimes obligatoires d'assurance maladie et que l'autorisation de mise sur le marché ou l'enregistrement ne comporte pas d'interdiction ou 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 peuvent s'adresser au public (article L. 5122-6 du code de la santé publique).

La publicité est soumise à une autorisation préalable de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (Afssaps), dénommée visa de publicité (article L. 5122-8 du code de la santé publique), après avis de 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'Afssaps.

LES PROCÉDURES CONDUISANT AU REMBOURSEMENT 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, fixée par l'arrêté du 16 septembre 2004 modifiée notamment par l'arrêté du 5 juillet 2007, 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 Haut Conseil de la santé publique sur la base de l'avis du Comité technique des vaccinations, et 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 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 (CEPS) et l'entreprise qui exploite le médicament ou, à défaut, par décision du CEPS.

La Commission de la transparence, commission prévue à l'article L. 5123-3 du code de la santé publique, 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 et leur éventuel agrément aux collectivités.

Cette commission donne un avis notamment sur :

- le bien-fondé au regard du service médical rendu (SMR) de l'inscription des médicaments sur les deux listes ou l'une des listes précitées ; le cas échéant, les indications thérapeutiques pour lesquelles la commission estime fondée l'inscription ;

- le 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 ;

- 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 :

- le nombre de patients relevant des indications thérapeutiques retenues pour lesquelles la commission estime fondée l'inscription ;
- l'appréciation de l'adéquation du conditionnement du médicament au regard des indications thérapeutiques, de la posologie et de la durée de traitement ;
- l'appréciation sur les modalités d'utilisation du médicament.

Le taux de prise en charge du médicament par l'assurance maladie est fixé par décision de l'Uncam en fonction du SMR.

Le **Comité économique des produits de santé** est une instance interministérielle, instituée par l'article L. 162-17-3 du code de la Sécurité sociale, qui comprend, outre son président et deux vice-présidents, quatre représentants de l'État (Direction générale de la santé, Direction de la Sécurité sociale, Direction générale de l'industrie, des technologies de l'information et des postes 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. Participent, avec voix consultative, le directeur de l'hospitalisation et de l'organisation des soins (DHOS) et un représentant du ministre chargé de la recherche.

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 de vente au public, du taux de remboursement 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 patho-*

gènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés, d'effectuer, à sa charge, les vaccinations appropriées».

Lorsqu'une vaccination a été recommandée par le CSHPF ou le HCSP 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.

Références

■ 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

Les vaccins présentent des caractéristiques spécifiques par rapport à tout autre médicament, dans la mesure où ils vont être administrés à des personnes non malades et qu'ils visent souvent à protéger non seulement un individu mais des groupes de population, voire l'ensemble d'une population. La politique de vaccination a pour objet de définir quelle est la meilleure utilisation d'un vaccin dans la population.

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique¹ précise 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 »*. Cette même loi a fusionné 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.

En France, la politique vaccinale s'appuie principalement sur les avis et propositions du **Haut Conseil de la santé publique (HCSP) et du Comité technique des vaccinations² (CTV)**, qui est un groupe de travail permanent du HCSP et a pour mission de :

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

- Grippe : atteindre, d'ici 2008, 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 %).
- 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. Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au Comité technique des vaccinations (publié au JO du 27 septembre 2007).

- assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins ;
- élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques et d'études bénéfice-risque individuel et collectif et d'études médico-économiques relatives aux mesures envisagées ;
- proposer des adaptations en matière de recommandations et d'obligations vaccinales pour la mise à jour du calendrier vaccinal.

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 métropolitaine et les DOM-COM, 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-HCSP s'appuie sur une expertise pluridisciplinaire (infectiologie, pédiatrie, gériatrie, immunologie, microbiologie, épidémiologie, santé publique, pharmaco-épidémiologie, médecine générale, médecine du travail, économie de la santé, sociologie) complétée par celle des agences (Afssaps, InVS, HAS, Inpes) et des centres nationaux de référence pour les maladies transmissibles. Son secrétariat technique est assuré par le secrétariat général du HCSP.

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 la transparence, le Comité économique des produits de santé pour la fixation du prix (*voir Mise au point des vaccins, mise sur le marché et procédures conduisant au remboursement par l'assurance maladie*).

LES VACCINATIONS OBLIGATOIRES ET RECOMMANDÉES

LES VACCINATIONS OBLIGATOIRES

En population générale

Certaines vaccinations ont été rendues obligatoires en France : en 1938 contre la diphtérie, en 1940 contre le tétanos, en 1950 par le BCG et en 1964 contre la poliomyélite, à une époque où 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 où le niveau sanitaire général de la population nécessitait ces mesures strictes.

Une réflexion sur les obligations vaccinales est actuellement en cours.

En 2008, sont obligatoires les vaccinations contre la **diphtérie**, le **tétanos** et la **poliomyélite** (DT Polio). 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

précisent que cette primovaccination comprend trois injections espacées d'un mois à 2, 3 et 4 mois suivies d'un rappel avant l'âge de 18 mois. Les rappels jusqu'à l'âge de 13 ans sont obligatoires pour la vaccination contre la poliomyélite. Tous les autres rappels font l'objet d'une recommandation.

Ces vaccinations sont à réaliser avant la scolarisation, comme le prévoit l'article L. 3111-2 du code de la santé publique qui mentionne que « *la justification doit être fournie lors de l'admission dans toute école, garderie, colonie de vacances ou autre collectivité d'enfants* ».

L'obligation de vaccination par le **BCG** des enfants et adolescents avant leur entrée en collectivité a été suspendue par le décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 (publié au *JO* du 19 juillet 2007) au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants exposés.

Pour certaines professions³

D'autres obligations vaccinales concernent certaines catégories de professionnels. 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, l'hépatite B et la grippe**⁴. 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 (*voir supra pour la grippe*).

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)⁵.

Il est prévu des sanctions en cas de non-respect de l'obligation vaccinale (refus d'inscription en collectivités d'enfants d'âge préscolaire, amendes et peine d'emprisonnement)⁶, sauf en cas de contre-indications médicales reconnues.

3. 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 6 mars 2007 (liste des études qui imposent une obligation vaccinale pour les étudiants), publié au *JO* du 21 mars 2007 ;
- l'arrêté du 15 mars 1991 (liste des établissements dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné) ;
- l'arrêté du 6 mars 2007 (conditions d'immunisation des personnes soumises à l'obligation vaccinale), publié au *JO* du 21 mars 2007.

4. Le décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006 a suspendu l'obligation vaccinale contre la grippe.

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

6. Loi n° 2007-293 du 5 mars 2007 réformant la protection de l'enfance, article 37.

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*).

L'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (Oniam) est chargé, depuis le 1^{er} janvier 2006, de l'indemnisation des dommages imputables aux vaccinations obligatoires (article L. 3111-9 du code de la santé publique). Ce dispositif s'est substitué au régime de responsabilité sans faute de l'État, qui existait depuis la loi n° 64-643 du 1^{er} juillet 1964.

LES VACCINATIONS FAISANT L'OBJET DE RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES

Pour suivre l'impulsion plus récente de la promotion de la santé basée 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 l'objet régulièrement de campagnes de promotion de la vaccination.

■ Comme indiqué dans le paragraphe précédent, depuis le 19 juillet 2007, le **BCG** n'est plus obligatoire en France pour les enfants entrant en collectivité. Désormais, il est fortement recommandé dès le premier mois de vie pour les enfants à risque (*voir La vaccination par le BCG*).

■ La vaccination contre la **coqueluche** est recommandée selon un schéma comprenant une primovaccination à 2, 3 et 4 mois suivie d'un rappel à 16-18 mois. Bien que non obligatoire, le vaccin est très largement utilisé : près de 97 % des enfants de 2 ans ont reçu trois doses (en 2003). 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 11 et 13 ans, et il doit être pratiqué avec un vaccin coquelucheux acellulaire, en même temps que le troisième rappel du vaccin contre diphtérie, tétanos et polio (DTCaPolio) ;

– en 2008, pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à 11-13 ans, le CTV recommande qu'un rattrapage soit pratiqué par l'administration d'un vaccin dTcaPolio à l'âge de 16-18 ans. Pour les enfants qui ont reçu, hors recommandation, un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans, le CTV recommande que le rappel coquelucheux de 11-13 ans soit différé et qu'un vaccin dTcaPolio soit proposé à l'âge de 16-18 ans ;

– en 2008, le CTV recommande la pratique d'un rattrapage coquelucheux chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio de 26-28 ans, avec le vaccin dTcaPolio, en particulier chez les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir (Recommandations 2004) ;

– en 2008, à l'occasion d'une grossesse, pour les membres de l'entourage familial (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, y compris l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses 6 premiers mois de vie), selon les modalités suivantes :

- père, fratrie et, le cas échéant, autre adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses 6 premiers mois de vie : durant la grossesse de la mère ;
- mère : le plus tôt possible après l'accouchement ; l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à la vaccination anticoquelucheuse.

Dans ces cas, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent dTcaPolio peut être ramené à deux ans.

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

■ 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 le jeune enfant jusqu'à 5 ans ; les formes graves de l'infection par cette bactérie sont exceptionnelles au-delà de cet âge.

■ Le premier vaccin contre **l'hépatite B**, d'origine plasmatique, a été disponible dès 1981. Le schéma vaccinal était alors 0-1-2-12 mois, avec des rappels tous les cinq ans. En 1982, la vaccination du personnel de santé est recommandée⁷. Puis les indications de la vaccination s'élargissent, mais restent ciblées et sélectives jusqu'en 1994 : voyageurs en pays de haute et moyenne endémicité, insuffisants rénaux, hémophiles, polytransfusés, nouveau-nés de mère Ag HBs positifs, sujets ayant des partenaires sexuels multiples, usagers de drogues parentérales et entourage familial des porteurs chroniques. En 1991, la vaccination est rendue obligatoire pour les personnes qui, dans un établissement de prévention ou de soins, exercent une activité professionnelle exposant à des risques de contamination, ainsi qu'aux étudiants se préparant aux professions médicales et autres professions de santé. En 1994, un deuxième schéma vaccinal à trois doses est mis en place (0-1-6 mois). Suivant les indications de l'OMS, en France, la recommandation de vaccination des nourrissons et des adolescents a été proposée par le Comité technique des vaccinations (CTV) en 1995. Le CTV a en outre considéré que les adolescents entre 11 et 13 ans devaient être protégés pendant dix ans, temps nécessaire pour que les premières cohortes de nourrissons vaccinés atteignent l'âge de 11 ans. En 2002, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France a recommandé 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 Ag HBs + chez lesquels elle doit être pratiquée à la naissance, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. Une dose supplémentaire est recommandée pour les prématurés de moins de 2000 g nés de mère Ag HBs +.

Un schéma vaccinal unique en trois injections, du type 0-1-6 mois, qui respecte un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième

7. Lettre circulaire DGS/PGE/1 C n° 368 du 15 juin 1982, publiée au BO n° 28 du 14 août 1982.

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 *Calendrier vaccinal 2008 : 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, le vaccin combiné hexavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), *Haemophilus influenzae* de type b et hépatite B peut être utilisé (voir *Calendrier vaccinal 2008*).

- La vaccination contre les **infections invasives à pneumocoques** par le vaccin antipneumococcique heptavalent **est désormais recommandée à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans** (première injection dès l'âge de 2 mois suivie de deux injections à un mois d'intervalle et un rappel entre 12 et 15 mois).
- La vaccination contre les **infections à papillomavirus humains (HPV)** est recommandée pour toutes les jeunes filles de 14 ans, afin de les protéger contre les infections à HPV avant d'y être exposées. Le vaccin peut aussi être proposé, à titre de rattrapage, aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de la vie sexuelle.
- 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 87 %, 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 contre la rougeole 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 deuxième 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 ou de voyage en zone de forte endémicité) ; 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 16 ans en 2008), doivent 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 17 à 28 ans en 2008) doivent 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 en âge de procréer nées avant 1980 (de plus de 28 ans en 2008) non vaccinées, la vaccination contre la **rubéole** est recommandée, par exemple lors d'une consultation de contraception ou pré-nuptiale ; la sérologie préalable et post-vaccinale 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.

Il n'y a pas lieu de vacciner les femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

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

■ 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, en rattrapage chez l'adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières

8. Cette vaccination peut être pratiquée par les sages-femmes, cf. Arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer (JO n° 78 du 3 avril 2005).

années, notamment à l'occasion du rappel décennal diphtérie-tétanos-polio de 26-28 ans, avec le vaccin dTcaPolio, en particulier chez les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir ;

– contre la rubéole : pour les femmes en âge de procréer 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 coqueluche,
- vaccination contre la grippe,
- vaccination contre l'hépatite A,
- vaccination contre l'hépatite B,
- vaccination contre la leptospirose,
- vaccination contre la rage,
- vaccination contre la rougeole,
- vaccination contre la typhoïde,
- vaccination contre la varicelle.

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

– la primovaccination contre les infections invasives à pneumocoque est recommandée chez les enfants de 24 à 59 mois présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque,

– la vaccination contre les infections invasives à méningocoque C concerne les personnes faisant l'objet de recommandations particulières à partir de l'âge de 2 mois,

– la vaccination antipneumococcique et la vaccination contre la grippe des personnes atteintes de maladies chroniques et sujets âgés,

– la vaccination contre l'hépatite A des patients infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie et homosexuels masculins,

– la vaccination contre la varicelle des personnes n'ayant pas d'antécédents de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse), et dont la sérologie est négative, et qui sont en contact étroit avec des personnes immunodéprimées ou des enfants candidats receveurs d'une greffe d'organe solide.

■ **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 liées au voyage et des maladies d'importation (CMVI), groupe de travail permanent du Haut Conseil de la santé publique⁹. 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.

9. Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au Comité des maladies liées aux voyages et des maladies d'importation (publié au JO du 27 septembre 2007).

Outre la mise à jour des vaccinations inscrites au calendrier vaccinal (diphthérie, tétanos, poliomyélite) et de celles qui figurent dans le chapitre « Recommandations particulières » du *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 méningocoque A, C, Y, W135, rage). Ces vaccinations sont détaillées dans les recommandations sanitaires pour les voyageurs, approuvées par le Haut Conseil de la santé publique et publiées chaque année dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*¹⁰; elles peuvent être consultées sur les sites Internet du ministère et de l'InVS.

LA MISE EN ŒUVRE DE LA POLITIQUE VACCINALE

LA DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS VACCINALES

Elles sont formalisées dans le **calendrier vaccinal**, 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 très largement diffusé aux professionnels de santé par l'intermédiaire de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé (Inpes), dans le cadre des campagnes de promotion de la vaccination en liaison avec les organismes de protection sociale. Il est repris dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*, et dans les organes de presse médicale, le bulletin du Conseil national de l'Ordre des médecins, le Comité d'éducation sanitaire et sociale de la pharmacie française (Cespharm), le *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*...

Le **site Internet du ministère en charge de la santé** comporte, à la lettre « V », une rubrique « Vaccination » dans laquelle figurent le calendrier vaccinal de l'année et le *Guide des vaccinations*, les conseils pour les voyageurs et les contenus des communications du ministère sur les vaccins.

Les avis du CTV et du HCSP sur les vaccinations sont mis en ligne sur le site du HCSP.

LES CAMPAGNES DE PROMOTION DE LA VACCINATION

Elles peuvent concerner la vaccination en général, mais aussi être ciblées sur certaines vaccinations (rougeole-oreillons-rubéole, grippe...). Elles sont financées par le Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires (FNPEIS) de la Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés (Cnamts) et réalisées par l'Inpes. 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 — PMI — des conseils généraux...) et par les médecins qui

10. BEH 2008, n° 25-26 : Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.

sont destinataires de documents spécifiques. Différents supports (brochures, plaquettes, affiches, carnets de vaccination) sont régulièrement édités et sont disponibles gratuitement sur demande à l'Inpes.

LA RÉALISATION DES VACCINATIONS

La grande majorité des vaccinations sont effectuées par les médecins libéraux, le plus souvent généralistes ou spécialistes (pédiatres). Les sages-femmes peuvent également prescrire et réaliser certaines vaccinations¹¹. Les infirmiers sont habilités à pratiquer des injections vaccinales sur prescription médicale.

La loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 a toutefois prévu que « *l'infirmier ou l'infirmière peut effectuer certaines vaccinations sans prescription médicale dont la liste, les modalités et les conditions de réalisation sont fixées par décret en Conseil d'État pris après avis du Haut Conseil de la santé publique* ». Un décret, en cours de publication, prévoit que cette possibilité s'applique, pour certains patients, à la vaccination contre la grippe à l'exception de la première injection.

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

■ **Par les services de protection maternelle infantile (PMI).** La loi du 18 décembre 1989 relative à la protection maternelle et infantile définit les missions de ce service de PMI. Il organise des consultations prénuptiales, prénatales et postnatales, des consultations et des actions de prévention médico-sociales 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). Le service de PMI recueille et traite 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 24^e 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 vaccinations, relevant soit du conseil général, soit de l'État¹².**

D'autres services concourent à la réalisation des vaccinations : les centres de consultations 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 vaccination contre l'hépatite B (mais nécessité pour les mineurs d'être accompagnés d'un représentant légal).

11. Arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer (JO n° 78, du 3 mai 2005).

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

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 dans 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, 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 ; 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 l'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 déterminé par la loi n° 95-14 du 4 février 1995.

La première étape pour qu'une vaccination soit prise en charge par l'assurance maladie consiste à inscrire sur l'arrêté comportant la liste des vaccinations remboursables par l'assurance maladie la nouvelle vaccination contre **une affection donnée** en vertu de l'article L. 321-1 6^e alinéa du code de la Sécurité sociale. Cette liste, antérieurement fixée par l'arrêté du 16 septembre 2004 qui comportait certaines affections limitativement énumérées, a été récemment mise à jour par arrêté du 5 juillet 2007 (modifié par l'arrêté du 19 juillet 2007).

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 l'arrêté mentionné ci-dessus en vertu de l'article L. 162-17 du code de la Sécurité sociale, après avis de la Commission de la transparence (commission 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, à défaut, par décision du Comité.

Les vaccinations actuellement prises en charge sont celles contre les affections suivantes : la coqueluche, la diphtérie, la grippe (pour certaines popula-

tions), l'hépatite B, les infections à *Haemophilus influenzae* b, les oreillons, la poliomyélite, la rougeole, la rubéole, le tétanos, la tuberculose, les infections invasives à pneumocoque, la varicelle et les infections à papillomavirus humains (dans le cadre des recommandations du CSHPF/HCSP).

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 était un des plus faibles d'Europe et qu'il était 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 avait pris également en considération le fait que les taux d'incidence des infections différaient d'une région à l'autre et d'un département à l'autre. La vaccination n'est donc recommandée que pour certains groupes à risque, et notamment pour les sujets vivant dans des zones géographiques déterminées où l'incidence du méningocoque de groupe C est particulièrement élevée (cas groupés ou épidémie). En tout état de cause, les départements dans lesquels une campagne de vaccination, décidée par les autorités sanitaires et ciblée sur une zone géographique, a été réalisée ont été le Puy-de-Dôme, puis les Hautes-Pyrénées, les Landes et les Pyrénées-Atlantiques, et plus récemment l'Yonne, les Alpes de Haute-Provence et la Haute-Vienne. **Dans ces seuls cas**, la procédure de prise en charge a consisté à mettre les vaccins à disposition gratuitement, notamment 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 maladie¹³ :

- assurés sociaux à partir de 65 ans,
- assurés présentant certaines affections de longue durée,
- personnes atteintes d'asthme ou de bronchopneumopathie chronique obstructive,
- personnes séjournant en moyen ou long séjour quel que soit l'âge,
- enfants et adolescents (de 6 mois à 18 ans) sous traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique.

■ 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

13. Arrêté du 23 octobre 2006 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux (listes des vaccins antigrippaux et des indications ouvrant droit à la prise en charge ou au remboursement).

ordonnance dûment remplie, les parents se rendent dans la pharmacie de leur choix, où le pharmacien vérifie la mention des informations nécessaires à son 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

Elles s'effectuent principalement pour 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 (Drees) du ministère chargé de la santé.

D'autres enquêtes permettent cette mesure de 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 Drees, 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 chez 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 se base 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, 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.

- 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 groupements 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 méningocoques), Renarub (infections rubéoleuses pendant la grossesse), Réseau de surveillance des entérovirus pour la poliomyélite.
- Les données des centres nationaux de référence pour les maladies transmissibles (bordetelloses, grippe, rougeole, méningocoques, mycobactéries, rage, *Haemophilus influenzae*, entérovirus, hépatites virales, pneumocoques, tuberculose et mycobactéries atypiques, etc. (voir liste en Annexe 4).
- Les déclarations obligatoires des causes de décès (CépiC, 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.

LA SURVEILLANCE 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'effets indésirables 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. 5144-1 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.5144-1 du code de la santé publique qu'il a délivré doit 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 un produit mentionné à l'article R.5144-1 du code de la santé publique doit déclarer immédiatement au directeur général de l'Agence du médicament, devenue, 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 mentionnées à l'article L. 5122-11 du code de la santé publique 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 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 (www.afssaps.sante.fr, rubrique « infos pratiques »).

RÉPARATIONS ET INDEMNISATIONS

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 s'est substitué, à compter du 1^{er} janvier 2006, au régime légal de responsabilité de l'État du fait des dommages post-vaccinaux institué par la loi n° 64-643 du 1^{er} juillet 1964.

Avant l'entrée en vigueur de la loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, une commission nationale placée auprès du ministre chargé de la santé (Commission de règlement amiable des accidents vaccinaux/Craav) était chargée d'émettre un avis sur l'imputabilité des troubles à la vaccination et la Direction générale de la santé procédait, le cas échéant, pour le compte de l'État, à la réparation indemnitaire des dommages. La Craav s'est réunie pour la dernière fois le 5 décembre 2005.

Évolution législative

Si la loi n° 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 post-vaccinaux 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 post-vaccinaux.

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 est adressée au demandeur par le directeur de l'Office. Toutefois, un régime transitoire prévoit que les demandes présentées avant le 1^{er} janvier 2006 donnent 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 directement un recours contentieux. Toutefois, la voie du règlement amiable est privilégiée autant que possible. À défaut, le tribunal administratif est compétent pour instruire les requêtes fondées sur l'article L. 3111-9.

INDEMNISATION : VACCINATIONS NON OBLIGATOIRES

L'Oniam¹⁴ est un établissement public administratif placé sous la tutelle du ministère chargé de la santé. Cet établissement a été créé par un décret du 29 avril 2002 en application de l'article L. 1142-22 du code de la santé publique institué par la loi du 4 mars 2002. L'office est chargé de l'indemnisation, au titre de la solidarité nationale, des dommages occasionnés par la survenue d'un accident médical, d'une affection iatrogène ou d'une infection nosocomiale. Ce champ d'intervention couvre, le cas échéant, l'indemnisation des effets indésirables des vaccinations non obligatoires.

Un numéro Azur renseigne les victimes sur le dispositif d'indemnisation des CRCI (n° Azur 08 10 600 160, du lundi au vendredi, de 9 heures à 18 heures).

Organisation des CRCI

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

14. 36, avenue du général de Gaulle, 93175 Bagnole Cedex. N° vert : 0800779887. <http://www.oniam.fr>.

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, Guadeloupe et Martinique ;
- **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.
- **Permettre l'indemnisation des victimes d'accidents médicaux** dont le préjudice présente un degré de gravité supérieur à un seuil fixé par la loi (article L. 1142-1) et un décret du 4 avril 2003 (article D. 1142-1). 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, si l'acte en question a été réalisé à compter du 5 septembre 2001. La victime pourra, le cas échéant, être indemnisée par l'assureur du professionnel ou de l'établissement ou par l'Oniam, en cas d'aléa thérapeutique.

LE RÉGIME DE RESPONSABILITÉ EN CAS DE VACCINATION

LE RÉGIME LÉGAL OU DE DROIT COMMUN

En cas de **vaccination obligatoire**, l'article L. 3111-9 du code de la santé publique énonce : « *Sans préjudice des actions qui pourraient être exercées conformément au droit commun, la réparation intégrale des préjudices directement imputables à une vaccination obligatoire est assurée par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux (Oniam)* ». Ce régime se substitue au régime de responsabilité sans faute de l'État institué par la loi du 1^{er} juillet 1964.

Indépendamment de toute faute du professionnel de santé (mauvaise indication, pratique...), la rédaction de cet article qui permet les actions de droit commun autorise donc la mise en jeu de la responsabilité personnelle du médecin du service ou de l'établissement hospitalier en cas de vaccination obligatoire.

Pour les dommages causés par des **vaccinations recommandées**, depuis la loi n° 2002-304 du 4 mars 2002 relative au droit des malades, le régime d'indemnisation relève de l'Oniam lorsque ces dommages sont directement imputables à des actes de prévention, de diagnostic ou de soins et qu'ils ont eu pour le patient des conséquences anormales eu égard à son état de santé, présentent un caractère de gravité et entraînent des conséquences sur la vie privée et professionnelle (article L. 1142-1 du CSP)¹⁵.

La question de la mise en jeu de la responsabilité d'un professionnel qui a pratiqué la vaccination ou d'une structure dans laquelle a eu lieu la vaccination en dehors de ces régimes légaux ne se pose qu'en cas de faute commise par le professionnel ou la structure en cause. Le juge saisi est tenu de rechercher qu'une faute a bien été commise et qu'il existe un lien de causalité entre la vaccination et le dommage. En l'absence de ces deux éléments, la responsabilité de la structure ou du professionnel ne peut être retenue. L'article L. 1142-1 du code de la santé publique consacre au niveau de la loi ce principe de recherche d'une faute.

15. Article L. 1142-1 du code de la santé publique :

(Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002, art. 98, *Journal officiel* du 5 mars 2002.)

(Loi n° 2004-806 du 9 août 2004, art. 114, *Journal officiel* du 11 août 2004.)

I. — *Hors le cas où leur responsabilité est encourue en raison d'un défaut d'un produit de santé, les professionnels de santé mentionnés à la quatrième partie du présent code, ainsi que tout établissement, service ou organisme dans lesquels sont réalisés des actes individuels de prévention, de diagnostic ou de soins ne sont responsables des conséquences dommageables d'actes de prévention, de diagnostic ou de soins qu'en cas de faute.*

Les établissements, services et organismes susmentionnés sont responsables des dommages résultant d'infections nosocomiales, sauf s'ils rapportent la preuve d'une cause étrangère.

II. — *Lorsque la responsabilité d'un professionnel, d'un établissement, service ou organisme mentionné au I ou d'un producteur de produits n'est pas engagée, un accident médical, une affection iatrogène ou une infection nosocomiale ouvre droit à la réparation des préjudices du patient, et, en cas de décès, de ses ayants droit au titre de la solidarité nationale, lorsqu'ils sont directement imputables à des actes de prévention, de diagnostic ou de soins et qu'ils ont eu pour le patient des conséquences anormales au regard de son état de santé comme de l'évolution prévisible de celui-ci et présentent un caractère de gravité, fixé par décret, apprécié au regard de la perte de capacités fonctionnelles et des conséquences sur la vie privée et professionnelle mesurées en tenant notamment compte du taux d'incapacité permanente ou de la durée de l'incapacité temporaire de travail.*

Ouvre droit à réparation des préjudices au titre de la solidarité nationale un taux d'incapacité permanente supérieur à un pourcentage d'un barème spécifique fixé par décret; ce pourcentage, au plus égal à 25 %, est déterminé par ledit décret.

LA RESPONSABILITÉ ENCOURUE PAR LES PROFESSIONNELS AYANT PRATIQUÉ UNE VACCINATION

Devant les juridictions civiles

La responsabilité civile personnelle du professionnel en cas de vaccination ne peut être engagée que **pour faute**. Cette responsabilité est engagée par la personne se prévalant de la faute devant les juridictions civiles (Tribunal de grande instance en première instance, Cour d'appel en appel, Cour de cassation en cassation). La victime doit démontrer la faute du professionnel, apporter la preuve du préjudice et de la relation de cause à effet entre la faute commise et le dommage allégué. Pour un médecin, la faute est appréciée par les juges civils en tenant compte du fait qu'il existe entre le praticien et son patient un contrat tacite aux termes duquel le praticien s'est engagé à donner des soins conformes à l'état de la science. Le comportement du médecin est comparé à un standard de la même spécialité placé dans les mêmes circonstances. Constitue ainsi une faute l'acte que n'aurait pas commis un médecin normalement diligent et compétent.

À titre d'illustration, peuvent être considérés, comme une faute du médecin, une prescription fautive d'un vaccin, un manquement à une obligation technique, une maladresse ou une négligence. Une injection à un endroit inapproprié pourrait selon les circonstances constituer une faute, mais une injection ratée car l'enfant a bougé pourrait être considérée comme une maladresse non fautive.

Devant les juridictions pénales

Elle peut être engagée à l'encontre du professionnel pour homicide, blessures involontaires ou mise en danger de la vie d'autrui. Les médecins des hôpitaux publics comme les médecins exerçant à titre libéral sont redevables des faits constitutifs d'infractions pénales devant les juridictions pénales.

Devant les juridictions disciplinaires

Elle peut être actionnée par tout médecin inscrit à l'Ordre, le procureur de la République, la DDASS ou la DRASS compétente, le Conseil national, le conseil régional compétent, le ministre chargé de la santé. Cette responsabilité n'entraîne pas le versement d'indemnités. Sont punies toutes les violations des règles déontologiques de la profession (articles L. 4121-1 et suivants du code de la santé publique).

LA RESPONSABILITÉ DE LA STRUCTURE OU DU SERVICE DANS LEQUEL LA VACCINATION A ÉTÉ RÉALISÉE

La responsabilité de la structure ou du service dans lequel est intervenu le professionnel peut être également recherchée en plus de ou conjointement à celle du professionnel. Il faut également que la structure ait commis une **faute** (article L. 1142-1 du CSP). Il existe **une exception** : en cas d'infection nosoco-

miale, la faute de la structure est présumée et c'est à l'établissement d'apporter la preuve de la cause étrangère. Les règles de procédure, de compétence, de juridiction, de répartition de responsabilités entre le professionnel et la structure dépendent de la qualification juridique de la structure (structure relevant d'un statut de droit public ou de droit privé).

Responsabilité d'un établissement public de santé

Lorsqu'il s'agit d'un **établissement public de santé**, d'un centre de santé à gestion publique, la responsabilité unique de la structure ou du service peut être engagée, y compris lorsque la faute a été commise par le seul professionnel. Une seule dérogation à ce principe : le professionnel a commis une faute personnelle qui se détache du service. Il s'agit d'une notion qui relève de l'appréciation des juges et qui, en général, vise des actes d'une particulière gravité comme une *faute intentionnelle*. L'établissement ainsi condamné peut toutefois ensuite se retourner contre le professionnel à l'origine de la faute. C'est une responsabilité actionnée devant les juridictions administratives (tribunal administratif en première instance, cour administrative d'appel en appel, Conseil d'État en cassation).

Responsabilité d'un établissement de santé privé

Lorsqu'il s'agit d'un **établissement de santé privé, d'un centre de santé à gestion privée ou d'une association**, sa responsabilité envers un patient ne peut être retenue qu'en cas de faute commise par l'établissement. S'il est condamné, il peut, de surcroît, se retourner contre le professionnel salarié si ce dernier a commis une faute. De même, le salarié peut être directement mis en cause par la victime lors du même procès. Lorsque le professionnel exerce à titre libéral dans l'établissement, l'établissement ne peut être tenu responsable des fautes commises par celui-ci.

Détermination de la personne morale responsable en cas de pluralité d'opérateurs dans le cadre de la problématique de la recentralisation

Les vaccinations sont une compétence de l'État. Toutefois, il n'est pas possible de considérer que l'opérateur n'est pas responsable de l'exercice effectif de la compétence qui lui est confiée, que cet opérateur soit le conseil général après signature d'une convention avec l'État, ou un centre de santé ou un établissement de santé habilités. Sous réserve de ce que seraient les décisions des tribunaux sur cette question, le partage de responsabilité pourrait répondre aux principes suivants :

- L'État est responsable du contrôle et de la surveillance des opérateurs et du bon exercice de la mission qui leur est confiée, et à ce titre peut voir sa responsabilité engagée par une victime ou par un professionnel qui pourrait avoir été mis en cause ;
- L'opérateur (conseil général, centre de santé ou établissement de santé habilités) est responsable de la gestion effective de cette compétence.

LA RESPONSABILITÉ DU FOURNISSEUR OU DU PRODUCTEUR DU VACCIN

La responsabilité du fournisseur ou du producteur du fait des produits défectueux peut être engagée conformément aux articles L. 1386-1 et suivants du code civil issus de la loi du 19 mai 1998 et ce, même si le praticien n'a pas commis de faute et a respecté les règles de l'article. En effet, il s'agit dans ce cas précis d'une **responsabilité sans faute**.

Il appartient toutefois au demandeur de prouver le dommage, le défaut et le lien de causalité entre le défaut et le dommage. Cependant, un médecin qui serait condamné pour la fourniture d'un vaccin vicié conserve la possibilité d'un recours en garantie contre le fournisseur ou le producteur.

COLLABORATEUR OCCASIONNEL DU SERVICE PUBLIC

Définition

Le statut de collaborateur occasionnel du service public est issu d'une **construction jurisprudentielle**, dont la consécration est posée par l'arrêt du Conseil d'État (CE) « Commune de Saint-Priest-la-Plaine » en date du 22 novembre 1946¹⁶. Il n'existe dès lors aucune définition législative ou réglementaire relative à ce statut. Seules la jurisprudence et la doctrine ont permis d'identifier un **certain nombre de critères** permettant de qualifier un collaborateur occasionnel du service public.

La notion de service public

Il doit exister un **service public**, soit l'exercice d'une activité d'intérêt général, qui peut être le sauvetage d'un individu ou de biens, le secours collectif ou encore la participation à des activités de loisirs. Cette activité d'intérêt général doit en outre être exercée **en lien avec une personne publique**, ou en lien avec une personne privée à laquelle a été confiée cette activité.

La notion de collaboration occasionnelle au service public

Cette **collaboration** est reconnue d'une manière très large : elle peut être demandée par l'administration ou offerte par le collaborateur, gratuite ou rémunérée, mais elle doit être **effective** et **occasionnelle**, au sens de temporaire.

Intérêt et application aux campagnes de vaccination

L'intérêt de cette qualification réside dans la protection qui serait le cas échéant conférée aux professionnels de santé vaccinateurs en cas de mise en jeu de leur responsabilité ou de dommages qu'ils viendraient à subir. En effet, le régime de protection découlant de ce statut s'apparente à celui applicable aux fonctionnaires de l'État.

16. CE du 22 nov. 1946, commune de Saint-Priest-la-Plaine, Rec. 279, *Dalloz* 1947.375, note Blaevonet.

Lors d'une campagne de vaccination mise en place par l'État, les professionnels de santé non fonctionnaires participant à cette campagne se voient conférer le statut de collaborateur occasionnel du service public de par leur participation à cette activité organisée par l'État dans un but de protection de la santé publique. Pour les professionnels de santé fonctionnaires participant à ces campagnes, l'intérêt de cette qualification n'est que superfétatoire, de par le régime de protection dont ils bénéficient déjà en leur qualité d'agents publics.

Enfin, il est à préciser que la qualification en tant que collaborateur occasionnel du service public n'a pas à être formellement constatée : ce statut est applicable *de facto* dès le début de la collaboration à l'activité d'intérêt général concernée.

Régime de responsabilité

Pour les dommages subis par le collaborateur occasionnel

Si un collaborateur occasionnel du service public est victime d'un dommage lors de son activité, il peut demander réparation de ses préjudices à l'administration qui l'a employé dans le cadre du régime de la **responsabilité sans faute**. Il obtiendra ainsi réparation de son préjudice sans avoir à prouver l'existence d'une faute de l'administration.

Pour les dommages subis par des tiers

Le tiers victime d'un préjudice suite à l'action d'un collaborateur occasionnel du service public pourra demander réparation à l'administration qui a employé ce dernier, **en principe sur le fondement de la faute**¹⁷. La mise en œuvre d'une responsabilité sans faute n'est cependant pas à exclure.

Pour ces deux types de réparation, certains faits sont de nature à exonérer l'administration ou à diminuer la réparation, conformément au droit commun de la responsabilité. C'est le cas, par exemple, d'une faute de la victime, qu'elle soit un tiers ou le collaborateur, ou encore le cas de la force majeure, ce dernier étant théorique puisque jamais retenu par la jurisprudence.

Il doit en outre être établi que les préjudices faisant l'objet d'une demande de réparation sont en relation directe et certaine avec l'action en cause.

CONCLUSION

Au total, la politique vaccinale française repose sur :

- un équilibre entre obligations et recommandations ;
- une surveillance organisée à partir de plusieurs systèmes de recueil de données ;
- le suivi de la couverture vaccinale ;
- une adaptation aussi étroite que possible à l'évolution des situations épidémiologiques, des nouveaux vaccins et de leurs bénéfices/risques ;

17. CE du 26 janvier 1938, Hospices civils Strasbourg, *Rec. CE*, p. 90.

- des campagnes périodiques d'information 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.

Références

- **Calendrier vaccinal 2008.**

Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**

Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf

- Duguet A-M, Bevière B, Moutel G, Hervé C.

- **Éthique et vaccinations.**

In : Bélanger M. *Droit, éthique et vaccination : l'obligation vaccinale en question.*
Bordeaux : Les études hospitalières, 2006 ; 235-266.

Suivi et évaluation des programmes de vaccination

Le suivi d'un programme de vaccination peut se résumer en trois 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. 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 population générale ;
- l'étude des chiffres d'achat 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. L'analyse considère également les vaccinations contre les oreillons, l'hépatite B et les infections à *Haemophilus influenzae* type b, 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. En revanche, la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque, recommandée à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans depuis 2006, n'est incluse dans le carnet de santé que depuis 2007. Par conséquent, la couverture vaccinale par ce vaccin ne pourra être mesurée que dans quelques années.

Les résultats sont disponibles par département. Ils ne sont disponibles que dix-huit mois à deux ans après la rédaction du certificat de santé. À dater de 2007, les données vaccinales contenues dans les certificats de santé des 8^e jour, 9^e mois et 24^e mois seront analysées par l'InVS. Par ailleurs, les analyses se feront désormais non plus à partir de données agrégées mais à partir des fichiers de données individuelles anonymisées permettant des analyses approfondies au niveau national.

Cependant, les chiffres obtenus doivent être interprétés avec précaution, car l'intérêt des certificats du 24^e mois est limité par leur défaut d'exhaustivité : en 2001 par exemple, 804 100 naissances ont été déclarées (chiffres Insee). En 2003, 421 596 certificats de santé du 24^e mois ont été exploités, soit 52 % des certificats attendus. Cette même année, 87 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 350 000 en 2003.

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.

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. Dans ces enquêtes, les enfants sont généralement sélectionnés soit par la technique de sondage en grappes préconisée par l'OMS (210 enfants répartis en 30 sites), soit par d'autres techniques de sondage aléatoire à partir d'une liste préétablie (par exemple : 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 (Drees, DGS) et le ministère de l'Éducation nationale, de la Recherche et de la Technologie (Desco, DPD et l'Institut de veille sanitaire). Il s'agit d'une série d'enquêtes menées chaque année successivement par les médecins et infirmières de santé scolaire auprès d'enfants issus de classes de grande section de maternelle, de cours moyen deuxième année (CM2) et de troisième. Chaque tranche d'âge fait donc l'objet d'une enquête tous les trois ans. 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, par exemple dans le Doubs en 1997, en Seine-Saint-Denis en 1999 et en 2002, en Guyane en 2000. Ces études sont réalisées le plus souvent en milieu scolaire ou parfois en population générale ; les résultats obtenus sont basés sur l'existence, le jour de l'enquête, des documents attestant les vaccinations faites ; ils ne sont pas extrapolables en dehors de la population d'étude, par exemple à l'ensemble des enfants du même âge du département pour les enquêtes en milieu scolaire ni, *a fortiori*, à l'ensemble des enfants de la région ou de France.

Chez les adolescents de plus de 16 ans et les adultes

Jusqu'en 2005, la couverture vaccinale nationale contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite n'était connue que grâce à l'enquête sur les conditions de vie Sesi-Insee datant de 1989. Ces données sont aujourd'hui actualisées après la réalisation de deux enquêtes en population. Ces enquêtes incluent des questions sur la vaccination proposées par un comité de pilotage sur la couverture vaccinale coordonné par l'InVS en 2000. Dans l'enquête décennale menée par l'Insee en 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 l'Irdes (Institut de recherche et documentation en économie de la santé, ex-Credes) comportait un module sur les vaccinations des personnes âgées de plus de 16 ans. Cette dernière enquête 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). Le module sur la vaccination devrait être reconduit tous les dix ans.

Enquêtes dans l'ensemble de la population

Des enquêtes nationales sur échantillon sont réalisées chaque année pour évaluer la couverture vaccinale contre la grippe. Jusqu'en 2002, des enquêtes étaient également menées sur la vaccination contre l'hépatite B.

Concernant la grippe, l'institut de sondage Sofres Santé réalise, à la demande d'un groupement de distributeurs de vaccins, une enquête téléphonique annuelle en population générale sur la vaccination grippale. Pour la saison 2005-2006, environ 4 500 personnes de 15 ans ou plus ont été enquêtées, permettant par là de mesurer la couverture vaccinale de la population adulte ainsi que son évolution par tranches d'âge, notamment chez les sujets âgés de 65 ans et plus. Par ailleurs, l'assurance maladie calcule chaque année une couverture vaccinale à partir des bons de prise en charge distribués chaque année aux personnes de 65 ans et plus, et aux personnes souffrant d'une affection de longue durée (ALD).

Pour l'hépatite B, la couverture vaccinale était évaluée chaque année par l'institut Sofres jusqu'en 2002, à la demande d'un producteur de vaccins. Un questionnaire demandant des informations sur l'état vaccinal vis-à-vis de l'hépatite B était adressé aux personnes enquêtées. 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. Cependant, les données les plus récentes de couverture vaccinale pour ce vaccin ont été obtenues par l'enquête SPS de 2002-2003 réalisée par l'Irdes. Dans cette enquête, plus de 16 000 personnes âgées de 16 ans ou plus ont répondu au questionnaire.

L'inconvénient majeur de ces enquêtes est leur prix de revient élevé, mais aussi le manque de certaines précisions : raisons des non-réponses, biais lié au caractère familial de l'échantillon. De plus, elles reposent parfois sur la méthode des quotas pour inclure les personnes enquêtées, moins satisfaisante que les procédures de tirage au sort. Leur grand avantage est qu'elles donnent des résultats presque en temps réel.

Indicateurs indirects de couverture vaccinale

La couverture vaccinale peut être également suivie, de manière indirecte, par les achats et les remboursements de vaccins. Les achats des vaccins à l'industrie pharmaceutique par les pharmacies sont compilés par le Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (Gers). Cette source rassemble les volumes annuels des achats pour la plupart des vaccins et pour différents niveaux géographiques. Les données de remboursements de vaccins sont aujourd'hui intégrées dans un nouveau système d'information permettant de suivre de manière exhaustive les données de l'assurance maladie tous régimes confondus. L'InVS met en place un dispositif d'analyse de ces données. Aucune de ces données ne permet une mesure directe de la couverture vaccinale. En revanche, leur analyse régulière permet un suivi des tendances au cours du temps.

LES RÉSULTATS

BCG

Le vaccin BCG était encore obligatoire pour l'entrée des enfants en collectivité au moment des enquêtes. Les données Drees montrent des couvertures vaccinales des enfants de 24 mois stables à 84 % entre 2001 et 2004. L'enquête scolaire des enfants en grande section de maternelle réalisée en 2002-2003 a montré que cette couverture était proche de 100 % à l'âge de 6 ans (données Drees).

DTPolio et coqueluche

La vaccination associée DTPolio est administrée à une grande proportion d'enfants dès 24 mois : entre 2001 et 2004, la couverture vaccinale pour trois

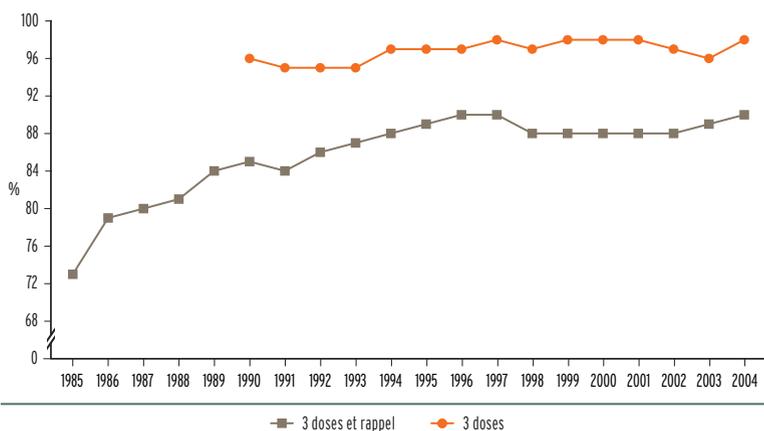
doses de vaccin DTPolio était comprise entre 96 et 98 % à 24 mois, et entre 88 et 90 % pour trois doses et un rappel. Pour la composante coquelucheuse, ces couvertures étaient respectivement de 97-98 % et 87-90 % [figure 1].

Si les couvertures vaccinales avant 2 ans pour le vaccin DTPolio et coqueluche sont élevées, en revanche les enquêtes en milieu scolaire montrent que la proportion d'enfants plus âgés ayant reçu les rappels ultérieurs recommandés dans le calendrier vaccinal s'abaisse : 81 % chez les enfants de 11 ans pour le deuxième rappel DTPolio recommandé à 6 ans, 80 % chez les enfants de 15 ans pour le troisième rappel recommandé à 11-13 ans. Seule environ la moitié des enfants de 15 ans ont reçu le deuxième rappel coqueluche recommandé à l'âge de 11-13 ans (données Drees).

L'enquête en population réalisée par l'Irdes en 2002 a montré que 88 % des personnes âgées de 16 ans ou plus déclaraient avoir été vaccinées un jour contre le tétanos, 66 % contre la poliomyélite et 56 % contre la diphtérie. La proportion de personnes considérées comme couvertes par la vaccination (vaccinées depuis moins de quinze ans) était de 71 % pour le tétanos, de 42 % pour la poliomyélite et de 38 % pour la diphtérie. Cette proportion de personnes couvertes avait tendance à diminuer avec l'âge pour chacun de ces trois vaccins, notamment chez les personnes âgées de 65 ans et plus où cette proportion était de 60 % pour le tétanos, de 13 % pour la polio et de 11 % pour la diphtérie. Elle était plus faible chez la femme (70 %) que chez l'homme (73 %) pour le vaccin tétanos. Cette enquête a aussi montré que la couverture vaccinale déclarée variait pour les trois vaccins selon d'autres facteurs, avec notamment des couvertures plus élevées chez les sujets au niveau d'éducation élevé, chez les cadres et les professions intermédiaires, et dans les ménages aux revenus plus élevés.

FIGURE 1

Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite, enfants âgés de 24 mois, France, 1985-2004



Source : données Drees.

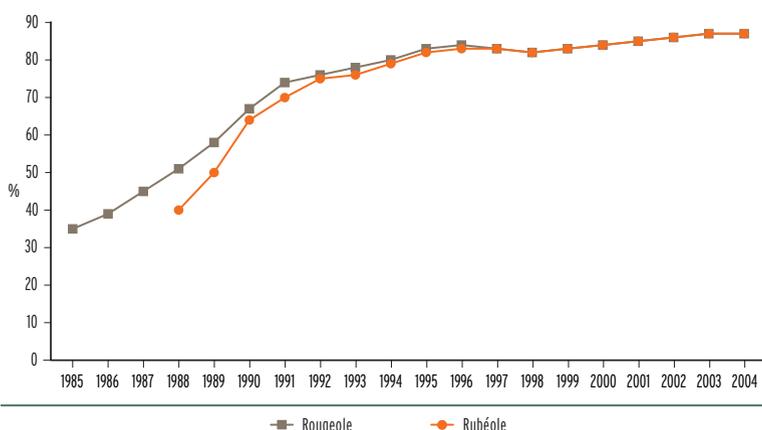
Rougeole-oreillons-rubéole

La couverture vaccinale vis-à-vis de la première dose du vaccin rougeole-oreillons-rubéole à 24 mois était de 87 % en 2004 (données Drees) [figure 2]. L'enquête en milieu scolaire réalisée en 2003-2004 chez les enfants de troisième montrait que cette couverture s'élevait à 94 % pour les enfants de 15 ans (données Drees).

Concernant la deuxième dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole, introduite au calendrier vaccinal en 1996, l'enquête de 2002-2003 en grande section de maternelle (enfants d'environ 6 ans) a montré une couverture entre 24 % (oreillons) et 28 % (rougeole), c'est-à-dire très faible. L'enquête réalisée l'année suivante chez les enfants scolarisés en classe de troisième (15 ans) montrait une couverture entre 61 % (oreillons) et 66 % (rougeole), indiquant un rattrapage important après l'âge de 6 ans (données Drees).

FIGURE 2

Couverture vaccinale rougeole-rubéole, enfants âgés de 24 mois, France, 1985-2004



Source : données Drees.

Hépatite B

La couverture des enfants de moins de 2 ans est de 28 % en 2003 et de 29 % en 2004 (données Drees).

En 2002, la dernière estimation de la couverture vaccinale vis-à-vis de l'hépatite B réalisée 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. Les enquêtes scolaires réalisées entre 2001 et 2004 ont montré des couvertures vaccinales pour une primovaccination complète de 33 % chez les enfants de 6 ans et 11 ans, et de 42 % chez les enfants de 15 ans. Dans l'enquête SPS réalisée par l'Irdes en 2002, 34 % des sujets déclaraient avoir été vaccinés contre l'hépatite B dans les dix dernières années, avec une décroissance de cette proportion avec l'âge (passant de 69 % entre 16 et 25 ans à 5 % après 65 ans).

Infections à pneumocoque, *Haemophilus influenzae b* et grippe

Du fait du caractère récent des recommandations, il n'y a pas de données de couverture vaccinale pour le vaccin contre les infections invasives à pneumocoque, mais les données indirectes montrent que les ventes aux pharmacies progressent de façon rapide, augmentant d'environ 60 % entre 2004 et 2006 (données Gers). La proportion des enfants visés par les recommandations qui avaient reçu une primovaccination complète a été estimée à 27 % à 6 mois en 2004 (Cohen *et al.*), à 44 % entre 6 et 12 mois en 2006 et à 56 % entre 6 et 12 mois en 2007 lors de trois enquêtes réalisées auprès d'un échantillon de parents (Cohen *et al.*, Gaudelus *et al.*).

La couverture vaccinale pour le vaccin vis-à-vis des infections à *Haemophilus influenzae b* (trois doses plus rappel) chez les enfants de 2 ans était de 87 % en 2004 (données Drees).

Concernant les données pour la grippe, les enquêtes téléphoniques par sondage réalisées en 2005-2006 ont montré des couvertures de 24 % chez les sujets de plus de 15 ans et de 68 % chez les sujets de 65 ans ou plus (données Sofres). En ce qui concerne les données de l'assurance maladie, plus de 5,5 millions de prises en charge ont été utilisées en 2005. La couverture vaccinale était de 62 % pour l'ensemble des personnes visées par le dispositif de prise en charge, de 54 % chez les personnes souffrant d'une ALD, de 53 % chez les personnes de 65 à 69 ans et de 67 % chez celles âgées de 70 ans et plus (données Cnamts).

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 probable-

ment 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 40 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.

LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE¹

LES 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 efficaces. 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 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, trente maladies, dont vingt-neuf infectieuses, sont incluses dans la liste des maladies devant être déclarées aux médecins inspecteurs de santé publique (Misp) des directions départementales des affaires sanitaires et

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

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 quelques centaines de 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. Le réseau des Grog surveille essentiellement la grippe.

■ **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 réseaux mixtes** associant des cliniciens, le plus souvent hospitaliers, et des biologistes permettant de disposer, pour chaque cas diagnostiqué, d'informations cliniques et épidémiologiques.

■ **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 dans 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 vaccina-

tion 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. Plus récemment, la mise en évidence, à travers l'analyse des données de surveillance de la coqueluche, de la contribution très importante des adultes à la contamination des nourrissons trop jeunes pour être protégés par la vaccination a conduit à l'introduction d'un rappel de vaccination contre la coqueluche dans l'entourage des nouveau-nés.

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), ainsi que la rougeole et l'hépatite A depuis 2005.

TABEAU I

Les modalités de la surveillance de certaines maladies évitables par vaccination

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 A	■		
Hépatite B	■		
Oreillons		■	
Méningocoque	■		■
Pneumocoque			■
Poliomyélite	■		■
Rougeole	■	■	
Rubéole			■ Pendant la grossesse
Tétanos	■		
Tuberculose	■		
Varicelle		■	

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

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 1985. 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 : au fur et à mesure de l'élévation de la couverture vaccinale, l'incidence de la maladie a diminué. L'incidence estimée à partir des cas notifiés par les médecins généralistes du réseau Sentinelles est passée de plusieurs centaines de milliers au milieu des années quatre-vingt à quelques milliers au début des années 2000.

Dans la perspective de l'élimination de la rougeole au niveau européen en 2010, de nouvelles modalités de surveillance ont été mises en œuvre. Il était 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 était devenue rare, le réseau Sentinelles n'était plus assez sensible et ne permettait pas de détecter l'ensemble de ces cas. Ainsi, un retour à la notification systématique des cas de rougeole est apparu nécessaire.

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 des cas suspects. En effet, la définition d'un cas de rougeole servant de base à la notification, dans le cadre de la surveillance du réseau Sentinelles, s'appuyait sur des critères uniquement cliniques (fièvre de plus de trois jours associée à une éruption généralisée et à une toux, un coryza ou une conjonctivite). Cependant, dans le contexte d'une maladie rare, cette définition n'était plus adaptée, de par son manque de spécificité, entraînant une proportion importante de diagnostics faussement positifs. Cette hypothèse est confirmée par l'expérience anglaise : depuis 1994, une confirmation biologique des cas suspects de rougeole a été instaurée en Angleterre. Cette confirmation repose sur l'utilisation d'un test de détection des IgM dans la salive, dont les performances se sont révélées comparables à celles du diagnostic sérologique. L'analyse à partir des 29 000 cas de rougeole notifiés entre 1995 et 2001 a montré que le diagnostic de rougeole était confirmé pour seulement 3 % des 20 000 cas pour lesquels un test salivaire avait été effectué.

À l'instar de ce qui est déjà en œuvre pour les poliovirus, une analyse génétique des virus rougeoleux identifiés en France a été également mise en place pour mieux connaître les chaînes de transmission résiduelles et faire la distinction entre cas importés et autochtones. À cet effet, un Centre national de référence pour la rougeole a été créé en 2002.

Références

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
- Antona D, Bussièrè E, Guignon N, Badeyan G, Lévy-Bruhl D.
La couverture vaccinale en France en 2001.
Bull Epidemiol Hebd 2003 ; 36 : 169-172.
http://www.invs.sante.fr/beh/2003/36/beh_36_2003.pdf
- Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, *et al.*
Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 6 : 45-49.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- Bussièrè E.
La couverture vaccinale des moins de quatre ans.
Solidarité Santé 1997 ; 2 : 118-25.
- Cohen R, Gaudelus J, Pexito O.
Vaccin antipneumococcique conjugué : estimation de la population cible. Enquête auprès de 1739 mères.
Médecine et enfance 2005 ; 25 : 237-42.
- Cohen R, Gaudelus J, Pexito O.
Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2006 et comparaison avec les autres vaccins pédiatriques du calendrier vaccinal : analyse des carnets de santé.
Médecine et Enfance 2006 ; 26 : 557- 61.
- 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.
- Gaudelus J, Cohen R, Hovart J.
Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2007, comparaison avec les années précédentes et les autres vaccins pédiatriques : analyse des carnets de santé.
Médecine et Enfance 2007 ; 27 (6) : 307-10.
- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/1996/27/beh_27_1996.pdf
- Guignon N, Fonteneau L.
La santé des adolescents et des enfants scolarisés en classe de troisième en 2003-2004. Premiers résultats.
Drees. Études et Résultats, mai 2007, n° 573.
- 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/htm/publication/index.htm>
- Guthmann JP, Fonteneau L, Antona D, Levy-Bruhl D.
La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et Protection sociale, 2002.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 51-52 : 441-5.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/41_42/beh_41_42_2005.pdf

- **Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.**
InVS, 2003.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/>

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

- Lévy-Bruhl D.
Politique vaccinale
In : *Traité de santé publique*.
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007 ; 134-45.

- Ramsay ME, Jin L, White J, Litton P, Cohen B, Brown D.
The elimination of indigenous measles transmission in England and Wales.
J Infect Dis 2003 ; 187. Suppl 1 : S198-207.

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, sur son opportunité, ses avantages et ses inconvénients et, le cas échéant, sur 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 2005* indique que 9 personnes sur 10 gardent une opinion favorable à la vaccination (43 % « *très favorables* », et 47 % « *plutôt favorables* »).

Dans le même temps, des réserves voire des doutes sont exprimés sur l'effi-

cacité ou la sécurité des vaccins. Une autre enquête, réalisée en 2004 auprès d'un échantillon national représentatif de la population âgée de 18 ans et plus, a demandé aux personnes d'exprimer leur opinion, en leur proposant différentes affirmations.

Si une proportion très élevée (92 %) est d'accord avec la phrase : « *les vaccins sont donnés aux enfants pour les protéger des maladies graves* », 10 % des personnes interrogées n'adhèrent pas à la proposition intitulée : « *les vaccins sont testés pour s'assurer qu'ils sont sans risque* » et 17 % ne sont pas d'accord avec la phrase : « *un vaccin dangereux serait identifié comme tel lors des essais cliniques* ».

Cinquante-cinq pour cent 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 sur ce sujet.

Les résultats du *Baromètre santé 2005* indiquent que 9 % de la population déclarent être défavorables à la vaccination, parmi lesquels certains groupes sont surreprésentés : les personnes âgées (14,5 % sont défavorables chez les 70-75 ans, *versus* 5 % chez les 20-25 ans), les personnes qui s'estiment être mal informées (14 %). 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 ces personnes défavorables à la vaccination (9 % de la population générale), 16 % d'entre elles sont défavorables à toutes les vaccinations (soit au total moins de 2 % de la population générale), 23 % ne peuvent préciser les vaccinations auxquelles elles sont défavorables et le plus grand nombre est défavorable à seulement certains vaccins : grippe 24 %, hépatite B 24 %, 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, 90 % 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 cité par 43 % des personnes enquêtées, en faisant alors 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* 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). Cette réduction du niveau de confiance 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 pédiatres, une majorité d'entre eux (58 %) déclare se poser des questions sur l'opportunité de certains vaccins donnés aux enfants et 31 % fait 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 dans la vaccination hépatite B parmi les médecins et le grand public que la vaccination serait progressivement remise 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 un peu 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 percevoir et à comprendre. Or, ces réticences peuvent conduire la personne à l'évitement du geste vaccinal.

Une enquête qualitative réalisée par Ipsos en 2001 auprès d'un panel grand public met en évidence des réticences face à la vaccination. Parmi les plus fréquentes, on retrouve :

- « *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'elle soit enfant, adolescent ou 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 au patient 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 de vaccin ne

la motive pas forcément pour 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.

Devant certaines personnes adultes ou adolescentes qui demeurent indécises ou réticentes face à la vaccination, un document écrit remis par le médecin peut constituer une aide.

À ce propos, l'Inpes édite un outil intitulé *Vaccination. Ouvrons le dialogue* (voir encadré), qui contient notamment un livret à remettre à la personne. Il permet ainsi de prolonger le dialogue amorcé et facilite le suivi de l'action éducative. Le livret apporte des éléments de réponses aux questions les plus fréquentes que se posent les personnes sur les vaccinations. Il aborde également le problème des attentes et des réticences face à la vaccination, en invitant les personnes à s'exprimer sur ce sujet et à classer leurs arguments par ordre d'importance à leurs yeux.

Les points soulevés ainsi vont pouvoir être abordés avec le médecin lors d'une prochaine consultation, y compris bien sûr les aspects positifs quant aux attentes. Cette démarche s'efforce d'aider la personne dans sa décision de se faire vacciner, 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.

Références

- **Étude Canvac sur la vaccination des enfants auprès des médecins généralistes et des pédiatres.**
Enquête BVA/Inpes – février 2004 – non publiée.
- **Étude Canvac sur la perception de la vaccination auprès d'un échantillon représentatif de 957 personnes.**
Enquête BVA/Inpes – septembre 2004 – non publiée.
- Post-test réalisé par IPSOS sur le guide du calendrier vaccinal adolescents-adultes édité par le CFES – 2001 – non publié.
- Baudier F, Allemand H, Lancry PJ.
Menaces sur la vaccination ?
Rev Epidemiol Santé publique, 2002, 50 : 505-508
- Baudier F, Balinska MA.
La vaccination, un geste à consolider ?
In : Gautier A, *Baromètre santé médecins/pharmaciens 2003*.
Saint-Denis : Inpes, 2003 : 271 p .
- Beck F, Guilbert P, Gautier A.
Baromètre santé 2005. Attitudes et comportements de santé.
Saint-Denis : Inpes, 2005 : 608 p.

- Clark C.R.
Creating information messages for reducing patient distress during health care procedures.
Patient Educ Couns 1997 ; 30 : 247-255.
 - Sandrin Berthon B, Aujoulat I, Ottenheim C, Martin F (sous la dir.)
L'éducation pour la santé en médecine générale. De la fonction curative à la fonction éducative.
Vanves : CFES, 1997 : 176.
 - 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 ».

FAIRE RECULER LES MALADIES TRANSMISSIBLES (OBJECTIF N° 7)

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.

Les objectifs relatifs à la rougeole et la rubéole ont été révisés en 2005 et adoptés lors de la 55^e session du comité régional de l'OMS pour l'Europe, dans le cadre de la résolution sur le renforcement des systèmes de vaccination nationaux pour l'élimination de la rougeole, de la rubéole et la prévention de la rubéole congénitale.

S'agissant des maladies évitables par vaccination, les objectifs sont les suivants [tableau I].

ÉLIMINATION DES MALADIES TRANSMISSIBLES

L'éradication de la poliomyélite de la Région européenne a été proclamée le 21 juin 2002. L'objectif actuel fixé par l'OMS est le maintien de la certification de la Région européenne en tant que région exempte de poliomyélite.

Il faudrait éliminer le **tétanos néonatal** de la Région d'ici 2005. Les objectifs en matière de rougeole, de rubéole et de rubéole congénitale pour 2010 sont les suivants :

- élimination de la rougeole endémique ;
- élimination de la rubéole endémique ;
- prévention de la rubéole congénitale (< 1 cas de syndrome de rubéole congénitale pour 100 000 naissances vivantes).

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.

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.

L'OMS recommande les stratégies clés suivantes pour atteindre les objectifs d'élimination de la rougeole, de la rubéole et la prévention de la rubéole congénitale :

- Atteindre et maintenir une couverture vaccinale très élevée (supérieure à 95 %) au moyen de deux doses de vaccin contre la rougeole et d'au moins une dose de vaccin contre la rubéole, grâce à des services de vaccination systématique de qualité.
- Offrir une seconde chance d'immunisation contre la rougeole grâce à des mesures de vaccination supplémentaire destinées aux populations exposées au risque de rougeole.
- Offrir des chances d'immunisation contre la rubéole, notamment par le

biais d'activités de vaccination supplémentaire, à tous les enfants, adolescents et femmes en âge de procréer vulnérables.

- Renforcer les systèmes de surveillance grâce à des études de cas rigoureuses, avec confirmation en laboratoire des cas suspects.
- Mettre davantage à la disposition des professionnels et du public des informations de qualité sur les avantages et les risques de la vaccination contre la rougeole et la rubéole.

TABLEAU I

Objectifs de maîtrise des maladies évitables par vaccination pour la Région européenne de l'OMS revus en 2005

Maladie	Objectif	Echéance
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/100 000 habitants	2010
Rougeole	Élimination de la rougeole endémique	2010
Rubéole	Élimination de la rubéole endémique et réduction de l'incidence des infections rubéoleuses congénitales à moins de 1 cas/100 000 naissances vivantes	2010

La France a adopté les objectifs de l'OMS.

Références

- **Élimination de la rougeole, de la rubéole et prévention de la rubéole congénitale. Plan stratégique pour la région européenne 2005-2010.**
<http://www.euro.who.int/Document/E88334.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 [tableau I] 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 des sites OMS¹ et Euvac consultés en mai 2008, en précisant que, comme en France, ces calendriers font l'objet de modifications fréquentes [tableau II].

Références

- **Calendriers vaccinaux européens.**
<http://www.euvac.net/graphics/euvac/vaccination/vaccination.html>
- WHO.
Global programme for vaccines and immunization.
Immunization policy. Geneva, 1995 (WHO/EPI/GEN/95.3).
- Calendriers d'immunisation recommandés.
Guide canadien d'immunisation – 7^e édition – 2006.
http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/pdf/gci-cig-2006-partie-3_f.pdf
- Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations.
Plan de vaccination suisse 2008.
http://www.infovac.ch/index2.php?option=com_docman&task=docget&Itemid=95&id=16
- **Recommended immunization schedule for persons aged 0-18 years-United States, 2008.**
Morb Mort Wkly Rep 2008 ; 57(01) : 0-1-0-4.
- **Recommended adult immunization schedule-United States, October 2007-September 2008.**
Morb Mort Wkly Rep 2007 ; 56(41) : 01-04.
- **Site internet OMS Région européenne : the computerized information system for infectious diseases.**
<http://data.euro.who.int/CISID>
- **WHO vaccine preventable diseases : monitoring system 2007. Global summary WHO/IVB/2007.**
<http://www.who.int/vaccines-documents/GlobalSummary/GlobalSummary.pdf>
- Guérin N, Roure C.
Calendriers vaccinaux dans les pays de l'Union européenne.
Eurosurveillance 1995 ; 0 : 5-6.

1. <http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/countryprofileselect.cfm>

TABLEAU II

Calendriers de vaccination des enfants, pratiqués dans certains pays industrialisés

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

- 2, 4, 6 mois au Canada, en Espagne, en Irlande; 3, 4 et 12 mois au Royaume-Uni; 3, 5, 11-12 mois en Italie; 3, 5 et 15 mois au Portugal.

- 12-18 mois en Belgique; 13 mois au Luxembourg; 12 mois et 11-15 ans en Suisse.

- 11-14 mois en Allemagne; 14 mois aux Pays-Bas; 15-18 mois en Grèce.

- 11-12 ans aux États-Unis.

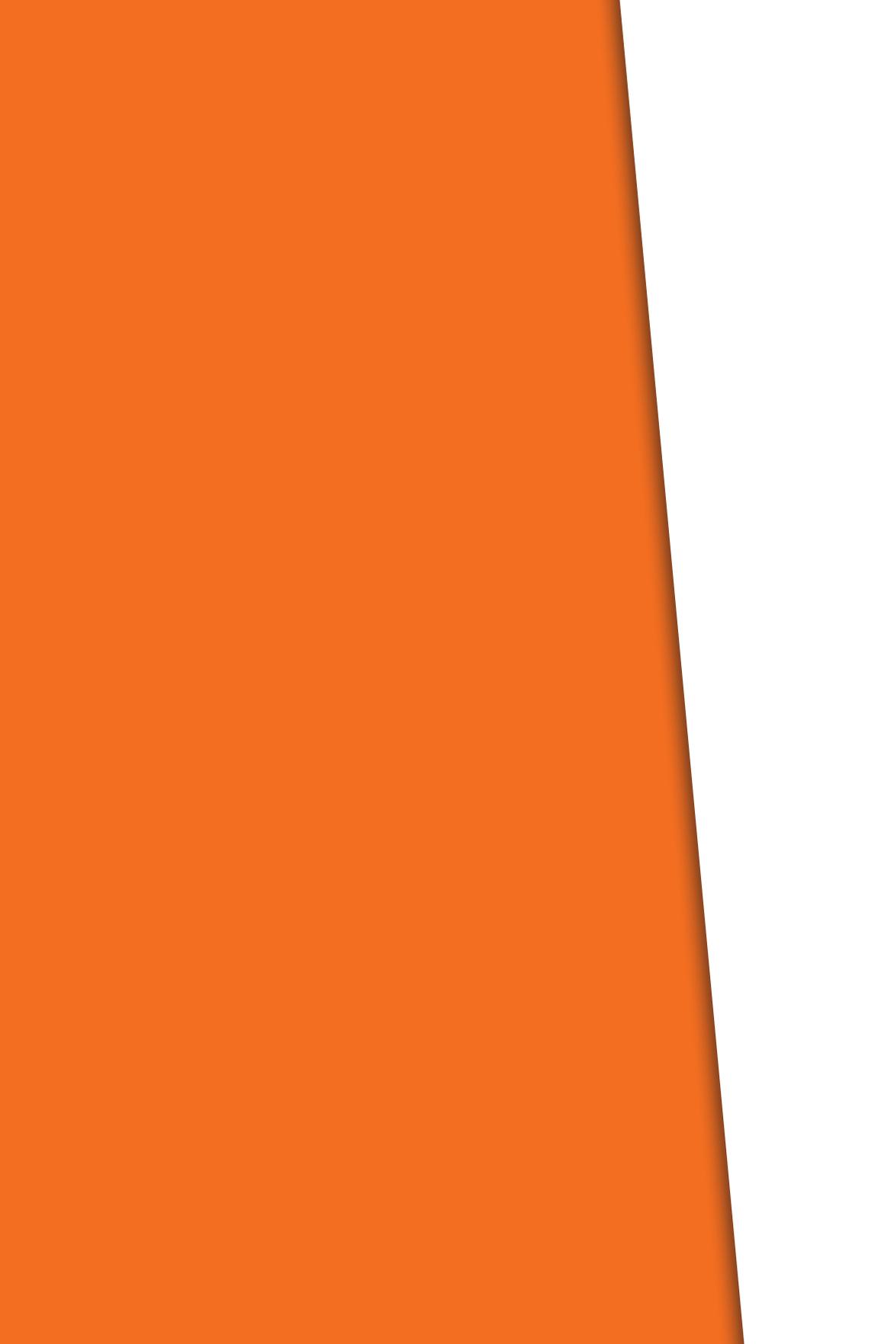
	Polio (inactivé ou oral) ²	Rougeole- Oreillons- Rubéole	<i>Haemophilus influenzae b</i>	Hépatite B	Pneumo 7 valent conjugué
	2, 3, 4, 11-14 mois, 9-17 ans	11-14, 15-23 mois	2, 3, 4, 11-14 mois	2, 3, 4, 11-14 mois (à risque)	2, 3, 4, 11-14 mois
	3, 4, 5, 16-18 mois, 7, 14 ans	12 mois, 2 ^a un mois après	3, 4, 5 11-24 mois	3, 4, 5 mois, 11-24 mois Rattrapage 12-13 ans	2, 4, 6, 11-24 mois
	2, 3, 5, 13-18 mois, 5-7 ans	12 mois, 10-13 ans	2, 3, 4, 13-18 mois	2, 3, 4, 13-18 mois ⁶ 10-13 ans ⁶	2, 3, 12-13 mois
	3, 5, 12 mois, 5 ans	15 mois, 12 ans	3, 5, 12 mois		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, 1, 6 mois ⁶ 12 ans ⁶	
	3, 5, 12 mois, 6 ans	14-18 mois, 6 ans	3, 6, 12 mois		
	2, 3, 4, 16-18 mois, 6, 11, 16-18 ans, tous les 10 ans	12, < 24 mois	2, 3, 4, 15 mois	2, 4, 12 mois Rattrapage 12 ans	2, 3, 4, 12-15 mois
	2, 4, 6, 18 mois, 4-6 ans ⁴	15 mois, 4-6 ans	2, 4, 6, 12-15 mois	0-2, 2-4, 6-18 mois	2, 4, 6, 12-15 mois
	2, 4, 6 mois, 4-5 ans	12-15 mois, 4-5 ans	2, 4, 6 mois	3 doses (0-1-6 mois) si à risque	2, 4, 6 mois (à risque)
	3, 5, 11-12 mois, 5-6 ans	12-15 mois, 5-12 ans	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois (à risque)
	2-3, 3-5, 4-6, 11-12 mois, 5-6 ans, 15-16 ans	15-18 mois, 5-6 ans	2-3, 3-5, 4-6, 11-12 mois	2-3, 3-5, 11-12 mois Rattrapage 12 ans	2-3, 3-5, 4-6 mois
	2, 3, 4, 11 mois, 4, 9 ans	14 mois, 9 ans	3, 4, 5, 11 mois	2, 4, 11 mois (enfants à risque)	2, 3, 4, 11 mois
	2, 4, 6 mois, 5-6 ans ⁴	15 mois, 5-6 ans	2, 4, 6, 18 mois	0, 2, 6 mois Rattrapage 11-13 ans	
	2, 3, 4 mois, 3-5 ans, 13-18 ans	13 mois, 3-5 ans	2, 3, 4 mois	0, 1, 2 mois (enfants à risque)	2, 4, 13 mois
	3, 5, 12 mois, 5-6 ans	18 mois, 12 ans	3, 5, 12 mois	0, 1, 2-6, 6-12 mois (si mère HBs+)	3, 5, 12 mois (à risque)
	2, 4, 6, 15-24 mois, 4-6 ans	12, 15-24 mois	2, 4, 6, 15-24 mois	11-15 ans	2, 4, 12 mois
	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 mois	2, 4, 6, 12-15 mois
	2, 4, 6, 18 mois, 4-6 ans	12, 18 mois	2, 4, 6, 18 mois	3 doses (0-1-6 mois) ⁶ , 9-13 ans ⁶	2, 4, 6, 12-15 mois

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

7. La **vaccination contre la varicelle** est recommandée entre 12 et 18 mois aux États-Unis et au Canada, à 11-14 mois en Autriche, à 9 ans en Grèce, entre 10 et 14 ans en Espagne.

8. La **vaccination antigrippale** est recommandée chaque année à partir de 6 mois au Canada et aux États-Unis.

9. La **vaccination contre les infections à papillomavirus humains** est recommandée pour les filles en Autriche à 9 ans, aux États-Unis entre 11 et 12 ans, au Danemark à 12 ans, en Allemagne de 12 à 17 ans, en Belgique de 12 à 15 ans, en Espagne de 10 à 14 ans, en Grèce de 12 à 15 ans, en Suisse de 11 à 14 ans, en France à 14 ans.



LES DIFFÉRENTES VACCINATIONS

- 161 | **La vaccination contre le choléra**
- 166 | **La vaccination contre la coqueluche**
- 175 | **La vaccination contre la diphtérie**
- 182 | **La vaccination contre l'encéphalite à tiques**
- 187 | **La vaccination contre l'encéphalite japonaise**
- 192 | **La vaccination contre la fièvre jaune**
- 202 | **La vaccination contre la grippe saisonnière**
- 212 | **La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b**
- 218 | **La vaccination contre l'hépatite A**
- 226 | **La vaccination contre l'hépatite B**
- 242 | **La vaccination contre la leptospirose**
- 246 | **La vaccination contre les infections invasives à méningocoque**
- 256 | **La vaccination contre les oreillons**
- 262 | **La vaccination contre les infections à papillomavirus humains**
- 272 | **La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque**
- 283 | **La vaccination contre la poliomyélite**
- 291 | **La vaccination contre la rage**
- 301 | **La vaccination contre le rotavirus**
- 309 | **La vaccination contre la rougeole**
- 319 | **La vaccination contre la rubéole**
- 328 | **La vaccination triple contre la rougeole, les oreillons et la rubéole**
- 335 | **La vaccination contre le tétanos**
- 341 | **La vaccination par le BCG et les tests tuberculiques**
- 350 | **La vaccination contre la typhoïde**
- 354 | **La vaccination contre la varicelle**
- 361 | **La vaccination contre le zona**

La vaccination contre le choléra

Le choléra est une maladie infectieuse aiguë strictement humaine, due aux souches de *Vibrio cholerae* du sérotype 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 Lapeyssonnie, « *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 muscu-

laire. 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 2005, 52 pays ont déclaré 131 943 cas dont 2 272 décès, ce qui représente une hausse globale de 30 %. On a observé des flambées épidémiques dans 14 pays africains, représentant 58 % des cas mondiaux.

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, moins de 5 cas de choléra sont déclarés chaque année, presque toujours importés de pays endémiques.

Critères de déclaration des cas

Le choléra était une maladie soumise au Règlement sanitaire international (RSI 1969). Actuellement, le nouveau RSI (2005) (publié par le décret n° 2007-1073 du 4 juillet 2007) ne cible pas trois maladies comme l'ancien, mais toutes les urgences de santé publique de portée internationale (USPPI) doivent y être rapportées. Le choléra figure bien toutefois dans l'annexe 2 du RSI (2005), comme devant toujours entraîner l'utilisation de l'algorithme d'aide au signalement.

Le choléra fait l'objet d'une déclaration obligatoire en France. 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, Laboratoire des bactéries pathogènes entériques, 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 5 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® administré *per os* possède une AMM européenne dont le titulaire est SBL Vaccin AB (Stockholm). **Ce vaccin est actuellement indisponible en France.** 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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 protocol* 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 protocol* 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.

Références

- **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.
http://invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- **Choléra, 2005.**
Releve Epidemiol Hebd 2006 ; 81 : 297-7.
- **EMA, European Public Assessment Report, 2005.**
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/humans/EPAR/dukoral/dukoral.htm>
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- Institut de veille sanitaire, Institut Pasteur (CNR des vibrions et du choléra), Direction générale de la santé.
Guide d'investigation et d'aide à la gestion des alertes autour des cas importés de choléra en France (hors contexte spécifique).
Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 4 janvier 2008.
- Peltola H, Siitonen A, Kyrönseppä H, *et al.*
Prevention of travellers' diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine.
Lancet 1991 ; 338 : 1285-9.
- Tarantola A, Loos S, Rotureau B, Paquet C, Quilici ML, Fournier JM.
Le choléra importé en France de 1973 à 2005.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 34 : 297-9.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/34/beh_34_2007.pdf
- Teysou R, Chevalier B, Buisson Y.
Le vibrion 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, puis diminue tout en persistant pendant les trois premières semaines de quintes. La période de contagiosité peut être ramenée à cinq, voire trois jours si un traitement par un macrolide est mis en œuvre. Le contrôle de la maladie repose sur la détection précoce des cas et leur traitement, ainsi que sur la prophylaxie des sujets fragiles exposés, essentiellement le nourrisson non vacciné. Un guide de conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche est disponible sur les sites du ministère de la santé et de l'InVS.

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. La chute

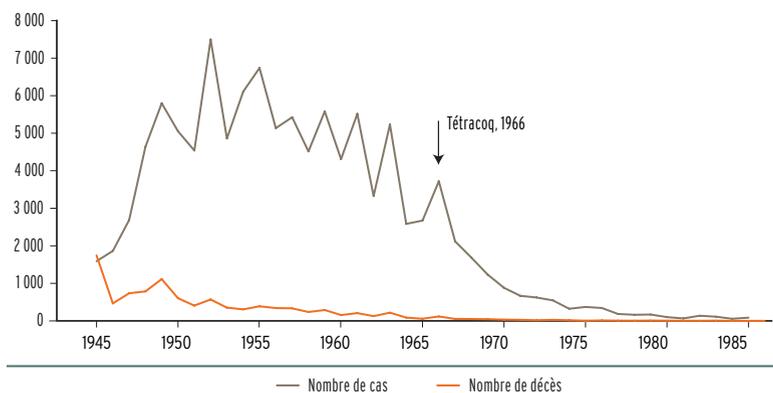
du nombre de cas de coqueluche a été spectaculaire, ainsi que la baisse de la mortalité. Cependant, la coqueluche reste la première cause de décès par infection bactérienne chez le nourrisson de moins de 3 mois (hors nouveau-né) [figure 1].

Aux États-Unis, l'impact de la vaccination sur l'épidémiologie de la maladie a été similaire après l'introduction du vaccin en 1953. Au contraire, le relâchement ou l'abandon de la vaccination contre la coqueluche entraîne une résurgence de la maladie. Trois pays en ont fait l'expérience : la Grande-Bretagne, la Suède et le Japon. Des épidémies souvent sévères s'y sont produites après l'arrêt de la vaccination par le vaccin à germes entiers. La Grande-Bretagne a repris la vaccination avec le même vaccin ; 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 la protection vaccinale et faute de contact avec la bactérie qui circule beaucoup moins dans la population, les adolescents et les adultes peuvent présenter une infection à *Bordetella pertussis*. Leur coqueluche est souvent atypique. Ce sont eux qui contaminent les nourrissons très jeunes non vaccinés, en général leur propre enfant. Cette nouvelle épidémiologie a été signalée aux États-Unis dès 1976 et est constatée depuis près de dix ans en France. Dans les pays non ou mal vaccinés, la coqueluche touche principalement les enfants de 4 à 7 ans. Au contraire, dans les pays où la couverture vaccinale est élevée, comme aux États-Unis ou en France, la coqueluche affecte très peu l'enfant mais touche d'une part les nourrissons non protégés par la vaccination et, d'autre part, l'adolescent ou l'adulte qui les contamine. Ce changement dans l'épidémiologie a motivé la vaccination de rappel à 11-13 ans des adolescents [figure 2].

FIGURE 1

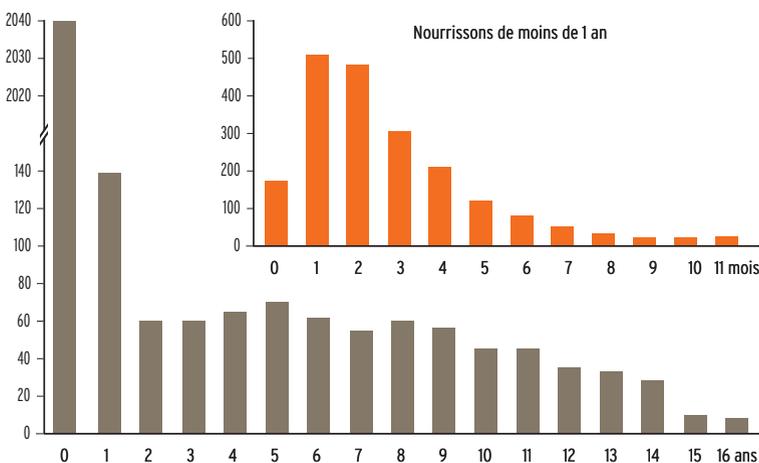
Coqueluche : morbidité et mortalité en France



Source : Déclarations obligatoires 1945-1986

FIGURE 2

Nombre et âge des cas de coqueluche du réseau Renacoq 1996-2005 : enfants jusqu'à 16 ans



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 cas groupés de coqueluche doivent être signalés aux Ddass.

La surveillance repose sur l'identification des cas qui doivent répondre à l'une des trois définitions de cas suivantes :

- Cas clinique : toux quinteuse de plus de 14 jours.
- Cas confirmé biologiquement : toux quinteuse et culture positive de *Bordetella pertussis* ou *Polymerase Chain Reaction (PCR)* positive ou présence de toxine pertussique (PT) chez un sujet n'ayant pas reçu de vaccination anticoquelucheuse depuis moins de trois ans.
- Cas confirmé épidémiologiquement : toux quinteuse et contact, dans les trois semaines précédant le début de la toux, avec un cas confirmé biologiquement.

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].

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 Boostrixtetra® (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 2008 recommande :

- une primovaccination à 2, 3 et 4 mois ;
- un rappel à 16-18 mois ;
- et un rappel à 11-13 ans.

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	

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.

Selon la dernière enquête en milieu scolaire 2003-2004 portant sur les élèves de classe de troisième, si 87 % de ces adolescents avaient reçu la quatrième dose du vaccin contre la coqueluche avant 6 ans, les résultats montraient une pratique erronée de rappel au moment du deuxième rappel DTPolio, et une couverture avec cinq doses de vaccins à l'adolescence encore insuffisante (57,4 % à 15 ans en 2003-2004, mais seulement 17,4 % des enfants ayant reçu la cinquième dose après l'âge de 11 ans).

Dans son avis du 15 mars 2008, le CTV/HCSP insiste sur **l'importance de la recommandation d'un rappel coquelucheux à 11-13 ans** chez tous les adolescents et recommande :

- pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à l'âge de 11-13 ans, qu'un rattrapage soit pratiqué par l'administration d'un vaccin dTcaPolio¹ à l'âge de 16-18 ans,
- pour les enfants qui ont reçu hors recommandation un rappel coquelucheux à l'âge de 5-6 ans, que le rappel coquelucheux de 11-13 ans soit différé et qu'un vaccin dTcaPolio soit proposé à l'âge de 16-18 ans.

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

La recommandation d'une vaccination avec le vaccin dTcaPolio vise aussi **les adultes ayant un projet parental** et, à l'occasion d'une grossesse, les membres de l'entourage familial (enfant non à jour pour cette vaccination, adulte n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années) selon les modalités suivantes :

- durant la grossesse de la mère pour le père, la fratrie et, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses six premiers mois de vie,

1. dTcaPolio : vaccin combiné composé d'anatoxine diphtérique et de vaccin coquelucheux acellulaire à concentration réduite en antigènes, d'anatoxine tétanique et de vaccin poliomyélitique inactivé (Repevax® ou Boostrixtetra®).

– et le plus tôt possible après l'accouchement pour la mère (la vaccination est possible chez la femme qui allaite).

Dans ces cas, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent (dTcaPolio) peut être ramené à deux ans.

Le CTV recommande la vaccination contre la coqueluche par un vaccin dTcaPolio de l'ensemble des personnels soignants, y compris dans les EHPAD², à l'occasion d'un rappel décennal de vaccin contre la diphtérie à concentration réduite, le tétanos et la poliomyélite (dTPolio). Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.

Il recommande également le rattrapage des **professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccin coquelucheux** : personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons de moins de 6 mois et le personnel de la petite enfance. **Pour ces personnes, le délai minimal séparant une vaccination dTPolio de l'administration du vaccin quadrivalent peut être ramené à deux ans.** En cas de survenue de cas groupés de coqueluche en collectivité³, **ce délai peut être ramené à un mois.**

Il est également rappelé que, en l'état actuel des connaissances, notamment sur la durée de protection et la tolérance de doses répétées, **il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin dTcaPolio chez l'adulte.**

Effets indésirables

La tolérance des vaccins coquelucheux acellulaires est nettement améliorée par rapport à celles des vaccins à germes entiers. Ainsi, dans des essais cliniques, les taux d'incidence des réactions au point d'injection telles que sensibilité, érythème, œdème et des effets généraux comme la fièvre, l'irritabilité et la somnolence, sont beaucoup moins importants après l'administration des vaccins acellulaires qu'après celle des vaccins à germes entiers (Pichirero).

Les effets secondaires plus rares, comme les pleurs persistants et les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, sont également moins fréquents après l'administration des vaccins acellulaires contre la coqueluche. D'autres atteintes neurologiques de type convulsions fébriles ont été signalées moins souvent après l'administration des vaccins acellulaires (Geier).

Au niveau du membre vacciné, un gonflement étendu au point d'injection (après la quatrième ou cinquième dose vaccinale) croît avec le nombre de doses administrées. Ces réactions locales se traduisent par de grandes zones de tuméfaction, mais la douleur est généralement faible. Ces réactions débutent

2. EHPAD : établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes.

3. *Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche* (en cours d'actualisation) : <http://www.sante.gouv.fr/html/dossiers/>, lettre C, dossier Coqueluche.

généralement dans les 48 heures suivant la vaccination, puis disparaissent spontanément sans séquelle en 4 jours en moyenne (Rennels).

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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.

Les vaccins dTcaPolio ne sont pas contre-indiqués chez la femme allaitante. L'effet de leur administration pendant l'allaitement n'a pas été évalué. Toutefois, on lit dans le RCP de l'un d'entre eux (modifié le 8 août 2007) : « étant donné que Repevax® contient des anatoxines ou des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer Repevax® aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé ». Le libellé du RCP du Boostrix-tetra® devrait être harmonisé fin 2008.

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.

Des études ont montré que la probabilité pour qu'une complication de ce type (épisode d'hypotonie-hyporéactivité, cris persistants...) se reproduise après une nouvelle administration était faible.

Efficacité

- **L'efficacité clinique** des vaccins à germes entiers a été parfaitement démontrée par les essais cliniques et les enquêtes épidémiologiques. Elle était de l'ordre de 90 à 95 % pour les « bons » vaccins à germes entiers (vaccin Aventis Pasteur utilisé en routine en France jusqu'en décembre 2005, 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 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.

Références

- **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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2004/28/beh_28_2004.pdf
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la réduction du délai entre deux vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche, du 24 mars 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 29-30 : 223-4.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 19 mars 2008 relatif aux recommandations vaccinales contre la coqueluche**
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche (actualisation en cours).**
<http://www.sante.gouv.fr/dossiers/>, lettre C, dossier Coqueluche.
- Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, *et al.*
Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 6 : 45-9.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/1995/19/beh%20_19_1995.pdf
- 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.
- Bonmarin I, Levy-Bruhl D, Baron S, *et al.*
Pertussis surveillance in French hospitals : results from a 10 year period.
Euro Surveill. 2007 Jan 20 ; 12(1).
- Bonmarin I, Bouraoui L, Guiso N, Njamkepo E et les participants Renacoq.
Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2004.
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 17 : 113-7.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/17/beh_17_2006.pdf
- 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.
- 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.
- Geier DA, Geier MR.
An evaluation of serious neurological disorders following immunization : a comparison of whole-cell pertussis and acellular pertussis vaccines.
Brain Dev 2004 Aug ; 26(5) : 296-300.
- Grimprel E.
La coqueluche en pratique en 2007.
Arch Pediatr. 2007 ; 14(3) : 306-9.
- Halperin SA.
The control of pertussis, 2007 and beyond.
N Engl J Med. 2007 ; 356(2) : 110-3.
- Pichichero ME.
Acellular pertussis vaccines. Towards an improved safety profile.
Drug Saf 1996 ; 15(5) : 311-24.
- Rennels MB, Edwards KM, Anderson EL, *et al.*
Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four to six-year-old children.
Pediatrics 2000 ; 105(1) : 12.

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, *Corynebacterium diphtheriae* 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 lors de cette épidémie. 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, 1 384 cas en 2001, 500 cas en 2005, 145 cas en 2007. Toutefois, la vigilance reste de mise, puisque des pays comme la Finlande ont signalé 8 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; une telle souche n'avait pas été isolée en Europe depuis plus de dix ans. Les derniers cas français revenaient de Madagascar.

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.

Par ailleurs, depuis l'élargissement de la définition de cas à notifier au *Corynebacterium ulcerans*, une autre épidémiologie se dessine avec des cas autochtones potentiellement contaminés par des animaux.

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* ou *ulcerans* 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 notification 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 1 000, 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'a été déclaré entre 1989 et 2002.

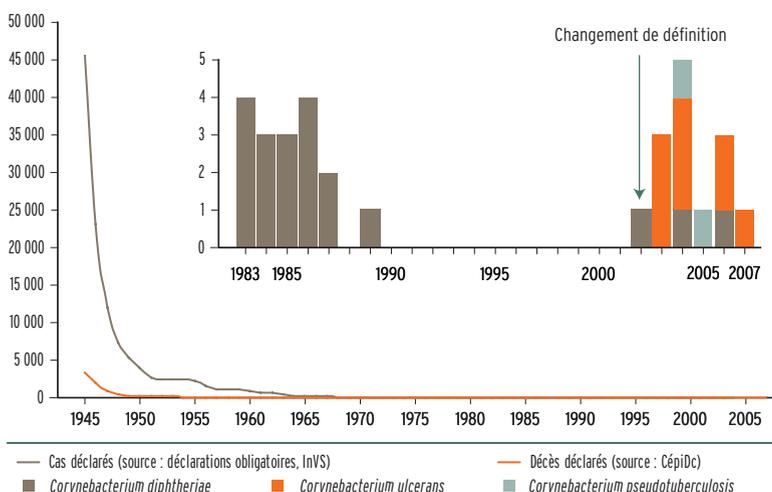
Cependant, en novembre 1997, un enfant français est décédé au Népal de diphtérie. Il n'était pas vacciné contre la diphtérie, pas plus que son frère, atteint lui aussi d'une angine à fausses membranes. Toute la famille a reçu une antibiothérapie, puis une vaccination (au retour en France).

En 2003, la définition des cas devant être notifiés a été élargie aux souches de *Corynebacterium ulcerans* toxinogènes¹, portant à quatorze le nombre de cas notifiés entre 1990 et 2007 (y compris deux cas de *C. pseudotuberculosis* non prévus dans la définition actuelle des cas à notifier, mais toutefois inclus ici

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.

FIGURE 1

Diphtérie : morbidité et mortalité, France, 1945-2007



car toxigènes) [figure 1]. Le tableau clinique était celui d'une angine pseudo-membraneuse (1 *C. diphtheriae* et 4 *C. ulcerans*), d'une angine sans signe de gravité (1 *C. diphtheriae*), de plaies cutanées (1 *C. diphtheriae*, 4 *C. ulcerans* et 1 *C. pseudotuberculosis*), d'une otorrhée chez une femme hospitalisée pour un accident vasculaire cérébral (1 *C. ulcerans*) et d'une suppuration ganglionnaire axillaire (1 *C. pseudotuberculosis*). Pour deux des cas souffrant d'une angine à fausse membrane liée à un *C. ulcerans*, le germe était retrouvé dans les prélèvements pratiqués chez leur chien. Deux des cas infectés par le *C. diphtheriae* revenaient de Madagascar.

Une couverture vaccinale importante doit donc être maintenue pour éviter des diphtéries chez des sujets en contact de cas importés ou d'animaux infectés. Un entretien 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.

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 de la prévention et des thérapies moléculaires des maladies humaines, 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 vaccinant contient au moins 30 UI, sans adjuvant ;

■ **à concentration réduite (d) :**

– Revaxis® (dTPolio), Repevax®, Boostrixtetra® (dTcaPolio) : une dose de vaccin contient, au minimum, deux 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 âgées de moins de 16 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).

Vaccination des personnes âgées de 16 ans et plus

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 six à douze mois après la deuxième, par voie 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 à tous les **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 16 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste

du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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. Une étude récente (Amanna) suggère que la durée de protection pourrait être beaucoup plus longue (demi-vie des anticorps diphtériques de 19 ans).

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 %.

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif au rappel de vaccination anti-diphtérique chez l'adulte (séance du 18 mars 2005).**
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la réduction du délai entre deux vaccinations diphtérie, tétanos, poliomyélite lors de la survenue d'un ou plusieurs cas de coqueluche, du 24 mars 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 29-30 : 223-4.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Epidemic diphtheria in the newly independent states of the former USSR and the Baltic States.**
CD News Euro 1998 ; 18 : 2-5.
- Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK.
Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens.
N Engl J Med 2007 ; 357(19) : 1905-15.
- Baron S, Bimet F, Le Quellec-Nathan M, *et al.*
Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.
Bull Epidemiol Hebd 1998 ; 23 : 97-101.
http://www.invs.sante.fr/beh/1998/23/beh_23_1998.pdf
- 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. 2006 Global Summary. Country profile selection centre.
<http://www.who.int/vaccines/globalsummary/immunization/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

Rappel 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, s'étendant jusqu'au nord de la Chine et du Japon : 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.) qui hébergent à la fois la tique dans leur pelage et le virus.

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.

FIGURE 1

Carte de la répartition géographique de l'encéphalite à tiques en Europe



Source : Baxter Vaccins, janvier 2007.

- Signes d'encéphalite secondaires.
- L'évolution diphasique n'est pas constante, mais a une grande valeur.

Centres de référence

- Centre national de référence des arbovirus : Unité interactions moléculaires flavivirus-hôtes, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15.
- 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 µg d'antigène viral ;
- Ticovac® 0,25 ml Enfants : à partir de l'âge de 1 an et jusqu'à 16 ans, chaque dose contient 1,2 µg d'antigène viral ;
- Encepur® 0,5 ml : chaque dose contient 1,5 µg 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, orientale ou septentrionale (*voir Vaccination des voyageurs*).

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.

La vaccination doit toujours être complétée par des mesures de protection contre les piqûres de tiques.

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 suivant la première injection, avec un taux de plus de 20 % chez les enfants âgés de moins de 24 mois. 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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.

Références

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- 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.
EMC - Maladies infectieuses 1995 ; 8062A10 : 16.
- 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

Rappel clinique

L'encéphalite japonaise est une maladie grave caractérisée par la triade fièvre élevée-céphalées-conscience altérée. L'incubation est de quatre à quatorze jours (sept 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 neurolo-

giques 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 vingt 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.

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 : Unité interactions moléculaires flavivirus-hôtes, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15.
- 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

En l'absence de vaccin contre l'encéphalite japonaise bénéficiant d'une autorisation de mise sur le marché en France, le vaccin Japanese encephalitis vaccine, dont le titulaire est la *Korean Green Cross*, est disponible dans le cadre d'autorisations temporaires d'utilisation (ATU) nominatives et ce, lorsque la vaccination est indispensable (*voir Politique vaccinale, recommandations*).

Ce vaccin est fabriqué à partir de la souche Nakayama cultivée sur cerveau de souriceau, inactivée par le formaldéhyde. Les données transmises par le laboratoire ne permettent pas d'établir la qualité et la sécurité d'emploi du produit, notamment sur les aspects de sécurité virale. En conséquence, l'administration de ce vaccin ne devra être envisagée que si le bénéfice attendu justifie le recours à un produit dont le profil de sécurité n'est pas strictement établi. De plus, le patient (ou son représentant légal) devra être préalablement informé sur le vaccin par lequel il sera traité et sur la portée exacte de l'autorisation dont il fait l'objet.

Il est réservé à l'usage hospitalier et aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination anti-amarile.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin est administré par voie sous-cutanée.

Primovaccination

Elle est assurée par trois injections à J0, J7 et entre J14 et J30.

- Adultes et enfants à partir de 3 ans : la dose à administrer est de 1 ml.
- Enfants entre 12 et 35 mois : la dose à administrer est de 0,5 ml.

La vaccination devra être commencée au moins trois semaines avant le début du voyage.

Vaccination de rappel

Une dose de rappel de 1 ml est recommandée tous les trois ans.

Il n'existe à ce jour aucune donnée de sécurité et d'efficacité de ce vaccin chez les enfants de moins de 1 an. Dans la mesure du possible, la vaccination des nourrissons doit être différée jusqu'à l'âge de 1 an.

Précautions particulières de conservation

À conserver entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur).

Ne pas congeler.

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

Les effets indésirables les plus fréquents sont :

- réactions locales au site d'injection : douleurs, rougeur ;
- réactions générales : fièvre, céphalée, frissons, asthénie.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Hypersensibilité à l'un des composants du vaccin (notamment les protéines murines, protéines d'origine neurale, le thiomersal).

Ce vaccin ne doit pas être administré à une femme enceinte ou allaitante.

Références

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- 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.
- Halstead SB, Tsai TF.
Japanese encephalitis vaccines.
In : Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*.
4th Ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : 919-958.
- Institut de veille sanitaire.
Actualités internationales. Notes d'information thématiques sur la situation sanitaire internationale. Encéphalite japonaise, Asie du Sud, 16 août 2007.
http://www.invs.sante.fr/international/notes/encephalite_japonaise_asie_se_160807.pdf
- 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.

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 et ce malgré une sous-notification très importante d'au moins 50 % des cas.

RAPPEL NOSOLOGIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel 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 lombosacrées puis généralisées, des nausées et vomissements d'abord alimentaires, puis bilieux, un faciès vultueux, des urines foncées ;

■ **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 patentes.

Diagnostic biologique

Le diagnostic repose sur :

- l'isolement du virus et son identification et/ou la mise en évidence 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, et que la fragilité du virus impose le transport des échantillons dans la glace ;
- la mise en évidence de l'apparition, puis 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

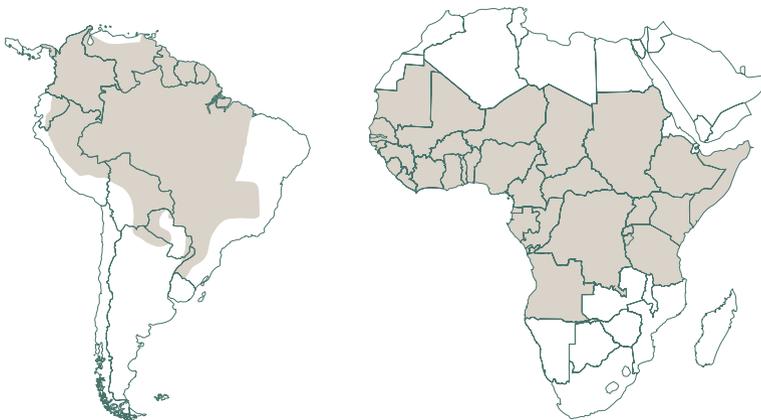
Écologie

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 [figure 1].

Caractéristiques épidémiques

On distingue classiquement :

- **un cycle selvatique ou sauvage (forestier)**, entre moustiques et singes,

FIGURE 1**Carte des zones d'endémicité amarile en Amérique et en Afrique**

Source : Health Information of International Travel (the Yellow Book, CDC Atlanta, 2008).

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 ;

■ **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

L'évocation diagnostique et la demande de confirmation biologique doivent être faites devant toute 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 non vacciné revenant d'une zone d'endémie. En France, il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire.

La fièvre jaune est une maladie soumise au Règlement sanitaire international et constitue aux termes du nouveau RSI (2005; publié par le décret n° 2007-1073 du 4 juillet 2007) une urgence de santé publique de portée internationale (USPPI) devant toujours entraîner l'utilisation de l'algorithme décrit à l'annexe 2 du RSI. Les prescriptions de l'OMS relatives à la vaccination anti-amarile sont décrites dans l'annexe 7 du nouveau RSI. La fièvre jaune fait l'objet d'une surveillance internationale de l'OMS, qui détermine et publie les zones de transmission. Tout cas de fièvre jaune doit être notifié à l'OMS.

Centres de référence

- Centre national de référence des arbovirus : Unité interactions moléculaires flavivirus-hôtes, Institut Pasteur, 25-28 rue du Docteur Roux, 75724 Paris cedex 15.
- 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 utilisant la souche Dakar a été abandonné. Les trois établissements agréés par l'OMS qui fabriquent le vaccin amaril utilisent tous la même souche Rockefeller 17 D (17 DD pour le vaccin BioManguinhos/Fiocruz produit au Brésil), 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'acheminement des vaccins à température ambiante vers les centres de vaccination.

Le vaccin commercialisé en France actuellement est 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 plus rarement par voie 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 unidoses) 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 9 mois, aux personnes voyageant en zone endémique, même pour une courte durée, et *a fortiori* y résidant; elle peut également être exigée, même pour un simple transit, chez les personnes de plus de 1 an non vaccinées se rendant d'une zone endémique dans une zone non endémique mais réceptive. La vaccination doit être inscrite sur un certificat international de vaccination ou de prophylaxie signé par le clinicien d'un centre de vaccination accrédité (avec cachet officiel du centre) et précisant le numéro du lot de vaccin utilisé et la date de validité de la vaccination. Le certificat est valable dix ans; le vaccin protège à partir du dixième jour qui suit la date de la primovaccination, 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*).

Par ailleurs, la vaccination est obligatoire en Guyane française à partir de l'âge de 1 an (décret n° 87-525 du 9 juillet 1987 modifiant le décret 67-428 du 22 mai 1967). C'est la raison pour laquelle la Guyane a initié en 2007, avec l'accord de la Direction générale de la santé et de la Direction de la Sécurité sociale, une expérimentation visant à autoriser par arrêté préfectoral une vingtaine de médecins libéraux préalablement formés et habilités à réaliser cette vaccination sur le territoire guyanais.

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.

Depuis le 15 juin 2007, le modèle de « certificat international de vaccination ou de prophylaxie » contenu dans l'annexe 6 du RSI (2005) est disponible sur le site de l'OMS : http://www.who.int/entity/csr/ihr/IVC200_06_26.pdf.

Il remplace les modèles précédents.

Les certificats internationaux de vaccination ou de revaccination contre la fièvre jaune étant valables pour dix ans, les carnets de vaccination internationaux délivrés avant le 15 juin 2007 continuent bien à attester de la validité d'une vaccination contre la fièvre jaune, et n'ont pas à être remplacés par de nouveaux certificats.

Par ailleurs, les États continuent à désigner des centres déterminés de vacci-

nation anti-amarile sur leur territoire pour garantir la qualité et la sécurité des procédures et des matériels utilisés [annexe 7 RSI (2005)].

Associations vaccinales

Le vaccin amaril peut être administré simultanément, mais en deux sites d'injection séparés et de préférence deux membres différents, 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 16 % des sujets vaccinés peuvent présenter de légères réactions de type douleur, érythème ou œdème au site d'injection, et des céphalées.

Dans moins de 10 % des cas, les réactions générales de type fièvre et myalgies peuvent survenir dans les deux à dix jours après l'injection. Ces effets transitoires (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.

Bien que rarissimes, des réactions post-vaccinales sévères de type neurotrope (4 cas rapportés/million de doses) et viscérotrope (5 cas rapportés/million de doses), parfois fatales, ont été rapportées dans la littérature internationale depuis 2001 (Legros *et al.*).

Aucun cas de défaillance polyviscérale associée au vaccin contre la fièvre jaune n'avait été signalé avant 1996.

Les facteurs de risque potentiels identifiés sont : un dysfonctionnement thymique ou une thymectomie (contre-indication), et un âge supérieur à 60 ans qui doit, lors d'une primovaccination, faire discuter le bénéfice/risque et ne préconiser la vaccination que si le risque d'infection dans la zone visitée est considéré comme avéré.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les contre-indications sont les suivantes :

- réaction d'hypersensibilité aux œufs, aux protéines de poulet, ou à tout composant du vaccin ;
- réactions d'hypersensibilité graves (exemple : anaphylaxie) suite à une précédente injection d'un vaccin de la fièvre jaune ;

- immunosuppression, qu'elle soit congénitale, idiopathique ou résultant d'un traitement corticoïde par voie générale (à des doses supérieures à celles qui sont utilisées par voie locale ou en inhalation), ou due à une radiothérapie ou à des médicaments cytotoxiques ;
- antécédents de dysfonctionnements du thymus (incluant thymome et thymectomie) ;
- infection symptomatique par le VIH ;
- infection asymptomatique par le VIH quand elle est accompagnée d'une déficience prouvée de la fonction immunitaire ;
- enfants âgés de moins de 6 mois ;
- maladie fébrile sévère en cours.

Utilisation au cours de la grossesse (libellé AMM) : aucune étude sur les animaux gravides n'a été conduite avec Stamaril® et le risque potentiel chez l'homme n'est pas connu. Des données sur un nombre limité de grossesses n'ont révélé aucun effet indésirable sur la grossesse ou sur la santé du fœtus ou du nouveau-né. Néanmoins, le vaccin contre la fièvre jaune ne doit être utilisé chez la femme enceinte qu'en cas de nécessité absolue et seulement après évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi

Le vaccin contre la fièvre jaune ne doit être administré qu'aux personnes qui sont/seront soumises à un risque d'infection par le virus de la fièvre jaune ou qui doivent être vaccinées afin de se conformer à la réglementation sanitaire internationale. Avant toute vaccination contre la fièvre jaune, un soin particulier doit être pris pour identifier les personnes qui pourraient présenter un risque accru d'effets indésirables suite à la vaccination.

Très rarement, des cas de maladies neurotropes associées à la vaccination anti-amarile (YEL-AND¹) ont été rapportés avec des séquelles ou une évolution fatale dans certains cas. Les signes cliniques sont apparus dans le mois suivant la vaccination, avec une fièvre élevée et des céphalées pouvant évoluer en confusion mentale, encéphalite/encéphalopathie, méningite, déficits neurologiques focaux ou syndrome de Guillain Barré. À ce jour, cette pathologie a concerné des sujets primovaccinés. Le risque semble plus élevé chez les sujets âgés de plus de 60 ans, bien que des cas aient aussi été rapportés chez des personnes plus jeunes.

Très rarement, des cas de maladies viscérotropes associées à la vaccination anti-amarile (YEL-AVD²) ressemblant à une infection fulminante par le virus sauvage ont été rapportés. Les signes cliniques peuvent inclure fièvre, fatigue, myalgies, céphalées, hypotension pouvant évoluer en acidose métabolique, cytolysse des muscles et du foie, lymphocytopénie et thrombocytopénie ou insuffisance rénale ou respiratoire. Le taux de mortalité se situe autour de 60 %. À ce jour, tous les cas de maladies viscérotropes associés à la vaccination anti-amarile sont survenus

1. Yellow fever vaccine-Associated Neurologic Disease.

chez des sujets primovaccinés dans un délai de dix jours après la vaccination. Le risque semble plus élevé chez les personnes âgées de plus de 60 ans, cependant des cas ont été rapportés chez des personnes plus jeunes. Les pathologies du thymus ont aussi été reconnues comme étant un facteur de risque potentiel.

Sujets immunodéprimés

Stamaril® ne doit pas être administré aux personnes immunodéprimées (*voir Contre-indications*).

Si l'immunodépression est temporaire, la vaccination doit être retardée jusqu'à ce que la fonction immunitaire soit revenue à la normale. Il est conseillé aux patients qui ont reçu des corticoïdes par voie générale pendant 14 jours ou plus, de retarder la vaccination d'au moins un mois après la fin du traitement.

Infection par le VIH

Stamaril® ne doit pas être administré aux personnes souffrant d'une infection symptomatique par le VIH ou d'une infection asymptomatique par le VIH quand elle est accompagnée d'une déficience prouvée de la fonction immunitaire. Cependant, les données actuelles sont insuffisantes et ne permettent pas de déterminer les paramètres immunologiques qui pourraient différencier les personnes capables de développer une réponse immunitaire protectrice et pouvant être vaccinées en toute sécurité, de celles pour qui la vaccination serait potentiellement dangereuse et inefficace. En conclusion, si un sujet infecté par le VIH et asymptomatique ne peut éviter un voyage en zone d'endémie, les recommandations officielles doivent être prises en compte en considérant le rapport bénéfice/risque de la vaccination.

Enfants nés de mères séropositives pour le VIH

Les enfants âgés d'au moins 6 mois peuvent être vaccinés s'il est confirmé qu'ils ne sont pas infectés par le VIH.

Les enfants d'au moins 6 mois infectés par le VIH qui nécessiteraient une protection contre la fièvre jaune doivent être orientés vers une équipe pédiatrique spécialisée qui donnera son avis sur la possibilité ou non de vacciner.

Âge

Enfants âgés de 6 à 9 mois

Stamaril® ne doit pas être administré aux enfants de moins de 6 mois (*voir Contre-indications*). Les enfants âgés de 6 à 9 mois peuvent être vaccinés seulement dans des circonstances particulières (exemple : épidémies majeures) et sur la base des recommandations officielles en vigueur.

Personnes âgées de 60 ans et plus

Des effets indésirables graves et potentiellement mortels (incluant des réactions systémiques et neurologiques persistant plus de 48 heures, des

2. Yellow fever vaccine-Associated Viscerotropic Disease.

maladies neurotropes ou viscérotropes associées à la vaccination anti-amarile) semblent se produire à des fréquences plus élevées après l'âge de 60 ans. Par conséquent, le vaccin doit uniquement être administré aux personnes présentant un risque élevé de contracter la fièvre jaune.

Autres situations

Stamaril® ne doit pas être administré par voie intramusculaire aux personnes souffrant de troubles hématologiques comme l'hémophilie, la thrombocytopénie ou aux personnes traitées par anticoagulants, l'injection par voie intramusculaire pouvant causer des hématomes au site d'injection. L'administration par voie sous-cutanée doit être alors utilisée.

Les patients souffrant d'intolérance héréditaire rare au fructose ne doivent pas recevoir ce vaccin.

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.

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.

Références

- **Décret n° 87-525 du 9 juillet 1987 (JO 12/07/87) modifiant le décret 67-428 du 22 mai 1967 (JO 28/05/67) rendant obligatoire dans le département de la Guyane la vaccination contre la fièvre jaune.**
- **EMA Stamaril.**
http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/referral/stamaril/STAMARIL_AnnexesI-II-III-fr.pdf
- **Évaluation du risque d'épidémies de fièvre jaune - aide à la décision pour la réalisation de campagnes de vaccination préventive.**
Releve Epidemiol Hebd 2007 ; 82 : 153-160.
- **Notice to readers : fever, jaundice, and multiple organ system failure associated with 17d-derived yellow fever vaccination, 1996-2001.**
Morb Mort Wkly Rep 2001 ; 50(30) : 643-5.
- **Progrès de la lutte contre la fièvre jaune en Afrique.**
Releve Epidemiol Hebd 2005 ; 80 : 50-5.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- **Barrett AD, Monath TP, Barban V, Niedrig M, Teuwen DE.**
17D yellow fever vaccines: New insights : A report of a workshop held during the World Congress on Medicine and Health in the Tropics, Marseille, France, Monday 12 September 2005.
Vaccine 2007 ; 25 (15) : 2758-65.
- **Belsher JL, Gay P, Brinton M, et al.**
Fatal multiorgan failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease.
Vaccine 2007 ; 25(50) : 8480-5.

- 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.
- WHO
International travel and health, 2007.
Genève : WHO, 2007 : 227.
<http://www.who.int/ith/en/>
- Hayes EB.
Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever.
Trans R Soc Trop Med Hyg 2007 ; 101(10) : 967-71.
- Lawrence GL, Burgess MA, Kass RB.
Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia.
Commun Dis Intell. 2004 ; 28(2) : 244-8.
- Legros F, Leroy JP, Masy N, Saluzzo JF, de Gentile L, Teuwen D.
Fièvre jaune, épidémiologie et prévention vaccinale du voyageur.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 25-26 : 236-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/25_26/beh_25_26_2007.pdf
- McMahon AW, Eidex RB, Marfin AA, *et al.*
Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases.
Vaccine 2007 ; 25(10) : 1727-34.
- Martin M, Tsai TF, Cropp B, *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.
- Monath TP.
Yellow fever vaccine.
In : Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines.*
Philadelphia : Saunders, 2004 : 1095-1176.
- OMS.
Fièvres hémorragiques virales.
Ser Rapp Techn 1985 ; 721 : 142.
- OMS.
Vaccin anti-amaril.
Releve Epidemiol Hebd 2003 ; 78 : 349-59.
- Rodhain F.
Arboviroses.
EMC - Maladies infectieuses 1995 ; 8062A10 : 16.
- Vasconcelos PF, Luna EJ, Gallet R, *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 saisonnière

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 peut être 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 et la grippe pandémique ne sont pas traitées dans ce chapitre, mais l'ensemble des informations concernant ces maladies 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 heures à 22 heures, 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.

http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/grippe_aviaire/pdf/05/reperesGA.pdf

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 et chez 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 poids de la grippe est majeur chez l'enfant :

- le risque d'infection concerne en particulier les enfants d'âge scolaire et ceux vivant en collectivité ;
- le risque d'hospitalisation est maximal dans la première année de la vie et est alors équivalent à celui des adultes à risque ;
- le risque de décès est dix fois plus élevé dans la tranche d'âge des 1-12 mois, avec un risque maximal pour les moins de 6 mois, par rapport à la tranche d'âge des 5-9 ans.

Les nourrissons de moins de 6 mois représentent une population à protéger en priorité du fait de risques de formes graves, d'hospitalisation et de décès et de l'absence de thérapeutique spécifique dans cette tranche d'âge.

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, adapter les mesures de contrôle et mettre à jour la composition des vaccins pour la saison suivante. 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 caractéristi-

ques 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 typage.

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). La vaccination est la mesure la plus efficace pour tenter d'enrayer sa propagation, accompagnée d'une chimioprophylaxie et d'autres mesures de contrôle¹. Le virus se transmet essentiellement par voie aérienne.

L'épidémie s'explique par la diffusion de nouveaux variants de virus grippaux du type A ou B 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) n'intéressent que le virus de type A. Elles 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 peuvent générer 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

L'InVS coordonne la surveillance de la grippe en France. Cette surveillance

1. Circulaire DGS/SD5C-DHOS/E2-DGAS/SD2-2004/444 du 17 septembre 2004 diffusant un avis du Conseil supérieur de l'hygiène publique de France — section maladies transmissibles — relatif à la prophylaxie chez les personnes à risque lors d'une épidémie de grippe dans une collectivité, en période de circulation du virus grippal.

a pour objectifs la détection précoce et le suivi des épidémies grippales en France, la surveillance des souches grippales en circulation et l'identification des populations les plus sévèrement touchées par la grippe.

- Le réseau Sentinelles, animé par l'unité mixte de recherche en santé UMR-S 707 Inserm-université Pierre et Marie Curie (UPMC UMR-S 707), estime tout au long de l'année le nombre hebdomadaire de consultations pour syndromes grippaux grâce à son réseau de médecins généralistes libéraux.

- Le réseau 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, recueille chaque semaine d'octobre à avril des données sanitaires sur les infections respiratoires aiguës couplées à des prélèvements respiratoires en vue de l'isolement de virus grippaux.

- La surveillance des formes sévères de grippe s'appuie sur le suivi des passages aux urgences hospitalières et hospitalisations pour grippe clinique transmis quotidiennement à l'InVS par un réseau de 32 établissements hospitaliers métropolitains et un établissement sur l'île de la Réunion (réseau Oscour). L'évolution récente du réseau permettra bientôt une meilleure couverture nationale.

- La surveillance réactive des décès pour grippe clinique est assurée par un réseau de vingt-deux Ddass qui, chaque semaine, d'octobre à avril, rapportent à l'InVS le nombre de certificats de décès dans lesquels apparaissent les mentions « grippe », « grippal » ou « grippaux » dans les causes de décès. Des informations individuelles portant sur le sexe, l'âge, le lieu de décès sont renseignées.

- La surveillance des cas groupés d'infections respiratoires aiguës basses dans les collectivités de personnes âgées, avec pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité liées à ces événements et de mettre en place des mesures de contrôle précoces.

Les surveillances des formes sévères et des décès liés à un syndrome grippal ont été mises en place dans le cadre de la préparation à la pandémie grippale.

Chaque siècle est frappé par deux ou trois pandémies et la dernière remonte à 1968.

Un bulletin hebdomadaire résumant les données de ces systèmes de surveillance est disponible pendant la saison hivernale sur le site Internet 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 : Groupement hospitalier Est, Centre de biologie et pathologie, Institut de microbiologie, 59 boulevard Pinel – 69677 Bron cedex.

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, il est recommandé par l'OMS que les vaccins utilisés au cours de la saison 2008-2009 (hiver de l'hémisphère Nord) contiennent les souches suivantes :

- un virus de type A/Brisbane/59/2007 (H1N1) ;
- un virus de type A/Brisbane/10/2007 (H3N2) ;
- un virus de type B/Florida/4/2006.

Pour la saison 2008-2009, pour la première fois, les trois souches ont été remplacées.

Chaque valence comprend au moins 15 microgrammes d'hémagglutinine pour une dose vaccinnante.

Des vaccins vivants administrés par voie nasale font l'objet d'une demande d'AMM.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins classiques sans adjuvants, ayant tous la même composition et disponibles en France, sont les suivants : Agrippal®, Fluarix®, Immugrip®, Influvac®, Mutagrip®, 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 36 mois et plus : une injection de 0,5 ml.

Pour les enfants de moins de 9 ans n'ayant pas été infectés ou vaccinés auparavant, une seconde dose devra être injectée au moins quatre semaines plus tard **[tableau I]**.

Pour l'adulte, il existe un vaccin associant anatoxine tétanique purifiée et vaccin grippal inactivé de composition identique, utilisable dans les mêmes conditions (Tetagrip®).

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.

Un vaccin composé d'antigènes de surface produit sur cultures cellulaires (cellules rénales canine Madin-Darby (MCDK)), Optaftu ® (Novartis Vaccines

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.

and *Diagnostics*) a obtenu une AMM en juin 2007. Il n'est actuellement pas commercialisé en France.

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 quel que soit leur âge :** affections bronchopulmonaires chroniques, dont asthme, dysplasie bronchopulmonaire 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 équilibré 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).**

Le CTV/HCSF dans l'avis du 1^{er} février 2008 recommande aussi :

- **une protection indirecte des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque** (les prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et les enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée), par la vaccination contre la grippe de leur entourage familial², en respectant pour les enfants de

2. La notion d'entourage familial sous-entend le milieu familial (personnes résidant sous le même toit), y compris la nourrice et tous les contacts réguliers de l'enfant.

l'entourage le schéma vaccinal qui dépend de l'âge et d'une éventuelle vaccination antérieure ;

■ **il ne recommande pas la vaccination généralisée de la femme enceinte** contre la grippe saisonnière en l'absence de données suffisantes sur l'efficacité et la tolérance de ce vaccin dans cette situation ainsi que sur l'impact de la grippe durant la grossesse, tant chez la mère que chez le fœtus :

– toutefois, il rappelle que les femmes enceintes ayant des **facteurs de risques spécifiques** peuvent être vaccinées contre la grippe au cours du deuxième ou troisième trimestre de grossesse et que celles qui présentent un **risque élevé de complications** associées à la grippe peuvent être vaccinées quel que soit le stade de la grossesse ;

– enfin, pour les femmes sans facteur de risque spécifique qui accouchent **durant la période de circulation virale**³, et dont l'enfant présente des facteurs de risque, une vaccination est recommandée et devrait être pratiquée à la maternité.

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.

■ 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 supérieur à 20 % dans la population française âgée de plus de 15 ans, et de plus de 65 % chez les personnes de 65 ans et plus (enquête : Groupe d'études et d'information sur la grippe – GEIG/TNS Sofres). La couverture vaccinale des personnes de moins de 65 ans en ALD est de l'ordre de 50 % (source : Cnamts).

En 2004, 66 % des médecins généralistes se sont fait vacciner contre la grippe, 31 % des infirmières et 38 % des personnels soignants des maisons de retraite (enquête : Direction générale de la santé/TNS Sofres). Une forte incitation à la vaccination du personnel soignant vise à prévenir la grippe chez le personnel exposé à des malades infectés, mais aussi et surtout à limiter la transmission à partir du personnel infecté aux patients.

3. De novembre à avril pour l'hémisphère Nord et de mai à octobre pour l'hémisphère Sud.

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

Après la vaccination, une légère douleur peut apparaître au point d'injection. De plus, le vaccin peut provoquer des réactions générales de type fièvre, nausée, myalgies et autres symptômes d'allure grippale. Ces symptômes peuvent durer jusqu'à deux jours.

Quant aux réactions immédiates, probablement de nature allergique, telles qu'urticaire, angioedème, asthme et anaphylaxie (9 cas/10 millions de doses), elles sont très rares après la vaccination antigrippale.

De rares cas de vascularites systémiques ont été rapportés dans les quinze jours suivant la vaccination.

Divers troubles neurologiques postvaccinaux signalés concernent l'encéphalopathie (1 cas/3 millions de doses) et les convulsions (1 cas/3 millions de doses) (source : relevé des maladies transmissibles au Canada). La paralysie de Bell a également été déclarée pour quelques sujets.

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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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.

Effacité

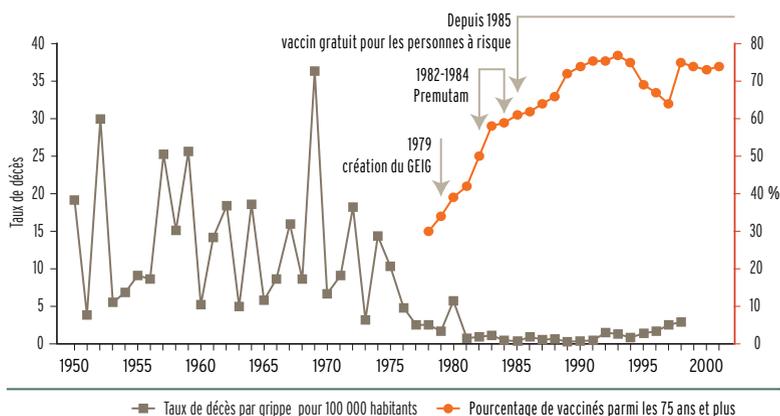
L'efficacité sérologique est difficile à établir avec précision ; elle serait de l'ordre de 60 à 90 % selon les vaccins et les catégories de personnes (âge, pathologies chroniques). Il faut par ailleurs ne pas oublier que les anticorps titrés au cours des enquêtes ne sont pas à proprement parler les 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.

L'efficacité a été mal évaluée chez l'enfant et il n'existe pas de données avant l'âge de 1 an.

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



Commentaires concernant la figure :

- 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.

- La couverture vaccinale chez le personnel soignant reste insuffisante.
- Une expérience « Premutam » de vaccination contre la grippe a été proposée aux personnes âgées par la Caisse nationale de l'assurance maladie des 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.

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination antigrippale pour les voyageurs.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 29-30 : 155-6.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique, relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière de l'enfant et de la femme enceinte, 1^{er} février 2008.**
http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20080201_Grippe.pdf
- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison 2008-2009.**
Releve Epidemiol Hebd 2008 ; 9 : 77-88.
- **Effets secondaires associés au vaccin antigrippal : résultats de la surveillance passive, Canada, 2001-2002.**
Canada Communicable Disease Report/Relevé des maladies transmissibles au Canada 2002 ; 28(23) : 189-96.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, *et al.*
Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents.
Pediatrics 2003 ; 112 : 815-20.
- Chou CH, Liou WP, Hu KI, Loh CH, Chou CC, Chen YH.
Bell's palsy associated with influenza vaccination : two case reports.
Vaccine 2007 ; 25 : 2839-41.
- Ghendon Y.
Influenza : its impact and control.
Rapp Trim Statist Sanit Mond 1992 ; 45 : 306-11.
- Hannoun C.
La grippe.
EMC - Maladies infectieuses 1993 ; 8069A10 : 17.
- Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, *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.
- Vaux S, Bonmarin I, Pujol I, Lévy-Bruhl D, Desenclos JC.
Foyers d'infections respiratoires aiguës (IRA) en collectivités de personnes âgées en France, 2006-2007.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 39-40 : 339-42.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/39_40/beh_39_40_2007.pdf
- Vaux S, Mosnier A, Alvarez FP, *et al.*
Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France : saison 2005-2006.
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 51-52 : 403-5.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/51_52/beh_51_52_2006.pdf

La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Les infections à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib) 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 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.

Ces vaccins 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). En revanche, 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 : avant l'introduction de la vaccination, celle-ci était de 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  lev e. L'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b a été divis e par deux entre 1991 et 2005, et l'incidence des méningites a été divis e par dix. La diminution brutale des méningites à Hib, manifeste dès 1993 chez les enfants de moins de 2 ans, a été observ e 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* : Institut fédératif de biologie, Laboratoire de microbiologie, 330 avenue de Grande-Bretagne TSA 40031, 31059 Toulouse cedex 9.

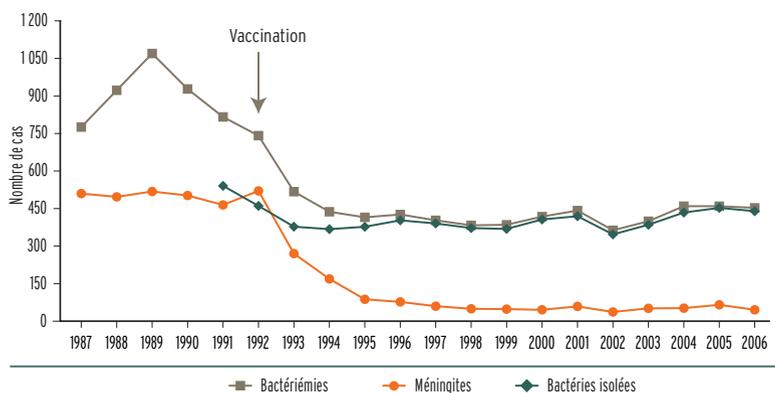
VACCINATION

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 polysidique de la capsule du type b. La virulence de cette bactérie est li e au polyribosyl-

FIGURE 1

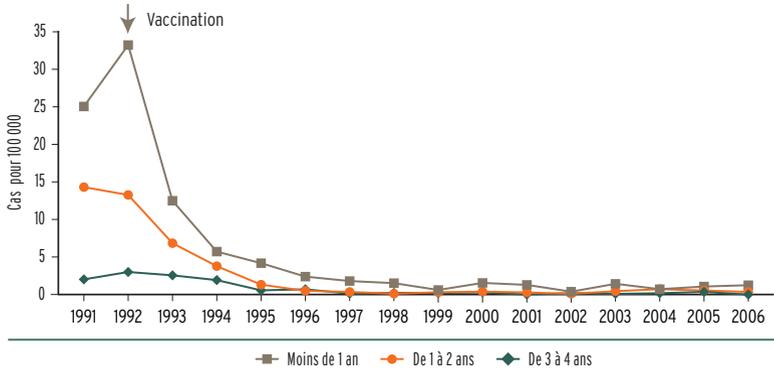
Nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, 1985-2006



Source : réseau Epibac.

FIGURE 2

Méningites à *Haemophilus influenzae* :
incidence chez les enfants de moins de 5 ans, France 1991-2006



Source : réseau Epibac.

ribitol-phosphate (PRP) capsulaire. Or, les anticorps spécifiques dirigés contre ce polysaccharide 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 polysaccharidiques 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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 trente-cinq 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* a diminué de 1,8 à 0,8/100 000 de 1991 à 1995 et s'est stabilisée de 1995 à 2005 (données réseau Epibac, InVS). La diminution de l'incidence des méningites (de 0,8 à 0,1/100 000) est responsable de cette évolution [figure 1].

Si l'on compare les périodes 1991-1992 et 1999-2005, on constate que l'introduction de ce vaccin (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* de type b. 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 1 en 2005. Chez les enfants de 1 à 2 ans, l'incidence décroît de 14,3 à 0,5, et chez ceux âgés de 3 à 4 ans, de 2 à 0,3 [figure 2].

À noter qu'une large vaccination contre le type b n'a pas favorisé l'émergence d'infections invasives dues à des *Haemophilus influenzae* capsulés non b : a, c, d, e, ou f.

Références

- 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, 2001-2003.** Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005. <http://www.invs.sante.fr/publications/2005/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.
- Surveillance des infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France métropolitaine. Réseau EPIBAC, résultats 2005. <http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm>

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 est de quinze à cinquante jours, en moyenne trente jours. Généralement asymptomatique avant l'âge de 6 ans, l'hépatite A se manifeste dans plus de 70 % des cas chez l'adulte par un ictère franc, cutanéomuqueux régressant en dix à vingt jours. L'évolution est en règle favorable. Beaucoup plus rarement, on peut observer des formes prolongées (15 % des cas) se caractérisant par une évolution sur plusieurs semaines ou mois, des formes avec rechutes dans 1 à 2 % des cas après une guérison complète ou une rémission partielle. Il n'y a pas de passage à une forme 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 sévérité de la maladie augmente avec l'âge, avec une évolution possible vers une hépatite fulminante (létalité 0,1 %-0,3 % ; 1,8 % parmi les plus de 50 ans) dont le pronostic reste très défavorable malgré le recours possible à une transplantation hépatique d'urgence.

Le diagnostic d'une hépatite A repose sur la détection des IgM spécifiques anti-VHA par des techniques 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, représentant une source de transmission directe de personne à personne, généralement manuportée, en particulier au sein des familles et dans les collectivités fermées, elle peut se prolonger jusqu'à une semaine après l'apparition des signes cliniques. 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. La contamination peut être indirecte par consommation d'eau contaminée, de coquillages crus/voire cuits et récoltés en eau insalubre ou par ingestion d'aliments contaminés par un préparateur infecté mais aussi contaminés pendant la culture, la récolte ou avant la distribution (salades, tomates, oignons frais, fraises/framboises surgelées).

Il existe un risque de transmission parentérale du virus de l'hépatite A à partir de produits sanguins labiles ou de médicaments dérivés du sang (donneur en phase virémique). Pour les usagers de drogues intraveineuses, il existe un risque de transmission du virus lors de la pratique d'injection ou lors de la préparation du produit. Cependant, ce risque semble plus lié aux mauvaises conditions d'hygiène qu'aux pratiques d'injection.

Le virus de l'hépatite A a été retrouvé dans la salive, dans des sécrétions naso-pharyngées ou des urines. Cependant, une transmission par ces liquides biologiques n'a pas été démontrée.

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 moyenne** : définies par l'émergence d'une popula-

tion adulte réceptive à l'infection, surtout en milieu urbain, elles sont disséminées sur tous les continents. Les DOM-COM entrent dans cette catégorie. De grandes épidémies surviennent périodiquement.

■ **Régions d'endémicité faible** : 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 très 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.

En France, avec l'amélioration des conditions d'hygiène, l'incidence de l'hépatite A a fortement diminué ces dernières décennies. Après l'arrêt de la déclaration obligatoire (DO) en 1984, les données épidémiologiques provenaient essentiellement d'un réseau de surveillance (réseau Sentinelles), qui n'a plus permis d'estimer l'incidence avec une précision suffisante à partir de la fin des années quatre-vingt-dix. L'hépatite aiguë A justifiait un système national de surveillance et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France s'est prononcé en faveur d'un retour à la DO (séance du 26 novembre 2004), devenue effective en novembre 2005.

Les objectifs de cette surveillance sont :

- la détection des cas groupés au niveau départemental afin de prendre rapidement les mesures de contrôle ;
- l'estimation des taux d'incidence et ses tendances au niveau départemental et national ;
- la description de l'évolution des distributions des cas par classes d'âge et expositions à risque pour guider les politiques de prévention.

En 2006, la surveillance par la DO a permis d'estimer un taux d'incidence des cas déclarés en France métropolitaine de 2,15/100 000 habitants correspondant à une incidence d'un pays de faible endémicité. La moitié des cas notifiés étaient âgés de moins de 16 ans et les incidences les plus élevées ont été retrouvées dans cette population. Un tiers des cas notifiés a été diagnostiqué pendant les mois de septembre/octobre et 41 % des cas ont déclaré avoir séjourné hors métropole dans les 2 à 6 semaines précédant le diagnostic.

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.

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, 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 polysides 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 et peut être repoussée jusqu'à 36 mois ou même 5 ans.

Pour le vaccin combiné hépatite A et hépatite B Twinrix®, le schéma recommandé comprend trois doses, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième six mois plus tard.

TABLEAU I

Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes

Nom déposé	Havrix® 1440	Avaxim® 160	Twinrix® Adulte
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® Enfant
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

Pour le vaccin combiné hépatite A et fièvre typhoïde Tyavax®, la protection est obtenue 14 jours après l'administration d'une seule dose. La dose de rappel de la vaccination hépatite A peut être administrée 6 à 12, voire jusqu'à 36 mois plus tard (et, dans ce cas, on peut utiliser Tyavax® si le risque de typhoïde persiste).

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 à d'éventuelles sources de contamination lors de ses activités professionnelles ou de ses loisirs. Un séjour en zone d'endémie est l'exposition à risque la plus fréquente retrouvée dans le cadre de la DO (41 % des cas déclarés en 2006).

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 (*voir données détaillées au début du chapitre*). 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 handicapés, 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 handicapés, 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 (notamment due au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool), homosexuels masculins.

Une réflexion est menée en 2008 sur une éventuelle extension des indications vaccinales dans des situations épidémiologiques particulières (vaccination autour d'un cas, vaccination d'une collectivité lors d'épisodes de cas groupés).

Dépistage sérologique pré vaccinal

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 pré vaccinal est identique à celui d'un programme de vaccination avec dépistage pré vaccinal. Ce dépistage peut être proposé aux personnes nées en France avant 1945, 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.

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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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 douze mois entraîne une remontée des taux d'anticorps supérieure à celle obtenue après un rappel à six 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 %.

Références

- Arrêté du 12 novembre 2005 relatif à la notification obligatoire des cas d'hépatite A aiguë.
- Calendrier vaccinal 2008.
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- 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 : 17-704.
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- 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.
- Cohen JI, Feinstone S, Purcell RH. **Hepatitis A virus infection in a chimpanzee : duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs.**
J Infect Dis 1989 ; 167 : 887-90.
- Couturier E, Delarocque-Astagneau E, Vaillant V, et al. **Surveillance de l'hépatite A en France au cours des vingt dernières années : les données actuelles ne permettent pas d'estimer le taux d'incidence.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 5 : 17-18.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/5/beh_5_2005.pdf
- Couturier E, Letort MJ, Roque AM, Dussaix E, Delarocque-Astagneau E. **Hépatite aiguë A en France en 2006. Première année de surveillance par la déclaration obligatoire.**
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 29-30 : 253-6.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/29_30/beh_29_30_2007.pdf

- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2001/44/beh_44_2001.pdf
- 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.
- Hadler SC, Webster HM, Erben JJ, Swanson JE, Maynard JE.
Hepatitis A in day-care centers: a community wide assessment.
N Engl J Med 1980 ; 302 : 1222-7.
- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2002/49/beh_49_2002.pdf
- Joussemet M, Depaquit J, Nicand E, *et al.*
Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes Français.
Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 : 447-52.
- Lednar WM, Lemon SM, Kirkpatrick JW, *et al.*
Frequency of illness associated with epidemic hepatitis A virus infection in adults.
Am J Epidemiol 1985 ; 122 : 226-32.
- 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.
- Roy K, Howie H, Sweeney C, *et al.*
Hepatitis A and injecting drug misuse in Aberdeen, Scotland : a case control study.
J Viral Hepatitis 2004 ; 11 : 277-82.
- Soucie JM, Robertson BH, Bell BP, *et al.*
Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States.
Transfusion 1998 ; 38 : 573-9.
- Teyssou R, Nicand E, Koeck JL, Buisson Y.
Prévention et prophylaxie vaccinale de l'hépatite A.
In : *Hépatites virales entérotransmissibles*. Paris : Elsevier, coll. « Guides Medi/bio », 2001 : 51-9.
- Wasley A, Fiore A, Bell BP.
Hepatitis A in the era of vaccination.
Epidemiol Rev 2006 ; 28 : 101-111.
- Wiedermann 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 à 50 % des cas, parmi lesquels moins de 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).

Ce passage à la chronicité s'observe dans 5 à 10 % des cas chez l'adulte immunocompétent. 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 est souvent compliquée de cirrhose en quelques années (incidence cumulée de la cirrhose à cinq ans variant de 8 % à 20 %), avec un risque de carcinome

hépatocellulaire secondaire à la cirrhose dans 30 à 40 % des cas. 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 (souches classiques). Les IgM anti-HBc sont également très précoces et persistent trois à six mois. L'apparition des anticorps 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'ADN viral et à un moindre degré l'AgHBe (souches non mutées) 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 par millilitre dans le sperme et les sécrétions vaginales, 10^5 à 10^7 par millilitre 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, etc.) ;
- 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 excoirations 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 métropolitaine fait partie des pays de faible endémie, mais ce n'est pas le cas de tous les DOM-COM. Les résultats d'une enquête nationale de prévalence du taux de portage de l'AgHBs réalisée en 2003-2004 par l'Institut de veille sanitaire (Meffre *et al.*) 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 280 800 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 réintroduite¹ 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, avant même la mise en place de la stratégie de vaccination systématique en France en 1994 (voir paragraphe sur la politique vaccinale ci-après).

Depuis mars 2003, le nombre de cas d'hépatites aiguës B symptomatiques notifiés chaque année reste inférieur à 200 cas. Cependant, une étude menée auprès des laboratoires de biologie médicale en 2005 pour évaluer l'exhaustivité de la DO a permis d'estimer le nombre de cas symptomatiques à 628 (IC95 % 564-694) soit une incidence des cas symptomatiques de 1 pour 100 000 habitants (IC 95 % 0,92-1,14). Cette estimation, inférieure à celle de 1996 (réseau « Sentinelles ») : 6 nouveaux cas pour 100 000 habitants (IC 95 % 2-12), serait en faveur d'une continuation de la baisse de l'incidence au cours de ces dix années (en effet, les méthodologies utilisées sont très différentes, rendant les comparaisons difficiles). Il convient aussi de rappeler que ces estimations concernent uniquement les infections symptomatiques qui représentent une proportion de l'ensemble des infections aiguës variable en fonction de l'âge à l'infection. D'autre part, toute diminution de l'incidence ne sera suivie qu'avec retard d'une diminution sensible du nombre des personnes ayant une infection chronique par le VHB, et chez qui surviendront les complications tardives (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

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

1. Article R. 3113-3 du code de la santé publique (issu du décret n° 99-362 du 6 mai 1999).

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.

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® : seringue préremplie contenant 20 µg d'AgHBs par dose de 1 ml, utilisable chez l'enfant âgé de plus de 15 ans et chez l'adulte ;
 - Engerix B 10 microgrammes® : 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 16 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 nouvel adjuvant. Il est indiqué pour les insuffisants rénaux de plus de 15 ans. Ce vaccin n'est pas commercialisé en France.

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, poliomyélitique, *Haemophilus influenzae b*, qui contient 10 µg d'antigène HBs. Le volume injectable est de 0,5 ml. Sa composition figure en Annexe 7. Son remboursement est prévu par l'arrêté du 17 mars 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.

Les vaccins sont tous adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

L'utilisation du vaccin hexavalent devrait 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*).

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.

Immunsation des nouveau-nés de mère porteuse chronique de l'antigène HBs

L'immunsation 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, ou que le résultat de l'examen n'est pas connu à l'accouchement. La vaccination doit être commencée le jour de la naissance et poursuivie suivant le schéma 0-1-6 mois. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), dans ses avis des 20 janvier et 23 juin 2006, recommande de suspendre l'utilisation du vaccin HBVax Pro® pour l'immunsation active des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B, et d'utiliser pour cette immunsation active un des autres vaccins disponibles dans cette indication. 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*). 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. 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

Obligations légales

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'immunsation passive-active des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'AgHBs.

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.

Les arrêtés du 6 mars 2007 fixent, pour l'un, la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique. Cette liste est la suivante :

- professions médicales et pharmaceutiques : médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme ;
- autres professions de santé : infirmier, infirmier spécialisé, masseur-kinésithérapeute, pédicure-podologue, manipulateur d'électroradiologie médicale, aide-soignant, auxiliaire de puériculture, ambulancier, technicien en analyses biomédicales.

Il n'y a plus d'obligation vaccinale contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite à l'entrée dans les filières de formation pour les audioprothésistes, ergothérapeutes, orthophonistes, orthoptistes, psychomotriciens. Il n'en demeure pas moins que les personnes exerçant ces professions peuvent être soumises à l'obligation vaccinale lorsqu'elles les exercent dans l'un des établissements dans lequel le personnel exposé doit être vacciné si le médecin du travail évalue que l'exposition de cette personne au risque le justifie².

Le second arrêté, relatif aux conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 (ex-article L. 10) du code de la santé publique et abrogeant l'arrêté du 26 avril 1999, indique que :

1. Les personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :

- Présentation d'une attestation médicale ou d'un carnet de vaccination prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme selon le schéma recommandé³ :
 - avant l'âge de 13 ans, pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens, techniciens en analyses biomédicales ;
 - avant l'âge de 25 ans, pour les aide-soignants, ambulanciers, auxiliaires de puériculture, manipulateurs d'électroradiologie médicale, masseurs-kinésithérapeutes, pédicures-podologues.
- Présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et d'un résultat, même ancien, indiquant que des anticorps anti-HBs⁴ étaient présents à une concentration supérieure à 100 mUI/mL.
- Présentation d'une attestation médicale prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme et de résultats prouvant que, si des anticorps anti-HBs⁵ sont présents à une concentration comprise entre 10 mUI/ml et 100 mUI/ml, l'antigène HBs est simultanément indétectable par des méthodes de sensibilité actuellement acceptées.

2. Il convient de rappeler qu'un simple stage d'observation dans un établissement de santé ou médico-social ne doit pas donner lieu à la vaccination obligatoire contre l'hépatite B. Par ailleurs, il est impossible de déroger à l'obligation vaccinale contre l'hépatite B. En effet, cette obligation vaccinale se justifie à la fois pour protéger les soignants et futurs soignants, en raison des contacts possibles avec des sujets susceptibles d'être porteurs du virus, en particulier dans les établissements de santé, et aussi pour protéger les patients d'une contamination soignant-soigné.

3. L'ancien schéma recommandé à 4 doses convient aussi.

4. En cas de présence conjointe d'anticorps anti-HBc avec des anticorps anti-HBs qui témoignent d'une infection VHB ancienne, la vaccination est inutile.

5. En cas de taux d'anticorps anti-HBs compris entre 10 et 100 mUI/mL, et après avoir éliminé la présence de l'antigène HBs, la personne est considérée comme immunisée.

2. Si aucune des conditions ci-dessus n'est remplie et si la concentration des anticorps anti-HBs dans le sérum 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 faite, ou reprise, jusqu'à détection d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser six injections (soit trois doses additionnelles à la primovaccination). L'absence de réponse à la vaccination n'est définie que par un dosage du taux d'anticorps un à deux mois après la sixième injection. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu six doses ou plus sans dosage d'anticorps (schéma ancien avec primovaccination et plusieurs rappels à cinq ans d'intervalle), le médecin peut poser l'indication d'une dose de rappel supplémentaire, suivie un à deux mois après d'une nouvelle recherche d'anticorps. En l'absence de réponse à la vaccination, les postulants ou les professionnels peuvent être admis ou maintenus en poste, sans limitation d'activité, mais ils doivent être soumis à une surveillance annuelle⁶ des marqueurs sériques du virus de l'hépatite B (antigène HBs et anticorps anti-HBs).
- Si l'antigène HBs est détecté dans le sérum, il n'y a pas lieu de procéder à la vaccination.

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 risque 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.

Dans son avis du 8 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. Le CSHPF a aussi recommandé la vaccination des groupes à risque (*voir Calendrier vaccinal 2008*). 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.

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

6. Pour les professions pratiquant des actes invasifs telles que définies dans l'avis du CSHPF du 27 juin et 7 novembre 2003.

quée impérativement à la naissance⁷, associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs). Cette recommandation a été confirmée par les réunions de consensus de 2003⁸ et 2004⁹, et par les avis du 14 et 26 septembre 2004 du Comité technique de vaccination (CTV) et du CSHPF, qui ont considéré qu'il n'y avait pas lieu de modifier les recommandations concernant la vaccination contre l'hépatite B en France.

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte française KIDSEP (évaluant le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central ou d'une SEP ainsi que les risques de rechute d'épisode de démyélinisation après vaccination contre le VHB chez des enfants suivis de 1994 à 2003 pour un premier épisode de démyélinisation) ne montrent pas d'association entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques.

Après publication de ces résultats¹⁰, le CTV/HCSP, dans l'avis du 14 décembre 2007, considère qu'il n'y a pas lieu de modifier les recommandations déjà formulées concernant la vaccination contre l'hépatite B en France, c'est-à-dire la vaccination des nourrissons et des personnes à risque ainsi que le rattrapage des enfants et en priorité les adolescents non antérieurement vaccinés.

Un schéma vaccinal unique en trois injections, du type 0-1-6 mois, 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® peut être utilisé. Il est alors recommandé l'utilisation du calendrier présenté **tableau I**.

Le CTV et le CSHPF préconisent les caractéristiques suivantes pour définir les **groupes à risque** :

- a. nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs ;
- b. enfants accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapés ;

7. 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.

8. 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.

9. 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.

10. Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M. Hepatitis B vaccination and the risk of childhood onset multiple sclerosis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007; 161 (12) : 1176-82.

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 b</i> , hépatite B
3 mois	Vaccin pentavalent aç*	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae b</i>
4 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae b</i> , hépatite B
16 à 18 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche aç*, polio, <i>Haemophilus influenzae b</i> , hépatite B

* aç = acellulaire

- 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 ;
- m. personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

La pertinence d'un contrôle de l'immunité pour les personnes vaccinées après 25 ans, en dehors des catégories i et j (*voir Risques professionnels, Calendrier vaccinal 2008*), 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.

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 2004, les données de couverture vaccinale obtenues par l'analyse des certificats de santé des nourrissons de 24 mois montraient une couverture à 29 %.

Les résultats des enquêtes menées en milieu scolaire montrent que la vaccination par le vaccin hépatite B reste la plus problématique avec une couverture qui a nettement diminué par rapport à celle estimée lors de la même enquête menée en 2000-2001 en classe de troisième auprès de générations d'enfants qui avaient bénéficié des campagnes de vaccination en classe de sixième : la couverture est en effet passée de 62,4 % pour 3 ou 4 doses valides à 42,4 % en 2003-2004. La couverture est de 33,1 % pour les élèves en CM2 en 2001-2002 et les données pour les enfants âgés de 11 ans ne montrent pas de mise en œuvre d'un rattrapage, comme le recommande le calendrier vaccinal. La couverture vaccinale à 24 mois pour les enfants en grande section de maternelle en 2002-2003 était de 24 %, identique au chiffre de couverture estimé au niveau national par l'analyse des certificats de santé du 24^e mois de 1999, correspondant à la même cohorte.

On peut espérer que le remboursement récemment obtenu du vaccin hexavalent (arrêté du 17 mars 2008) permettra de relancer la vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons.

Associations vaccinales

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.

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 (*voir encadré page suivante*).

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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 % 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 1 000 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 (au-delà d'environ 40 ans), 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 qui peut compliquer une hépatite B chronique.

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 de moins de 2 ans. D'autres études internationales sont ensuite venues conforter l'hypothèse de l'absence de lien entre vaccination hépatite B et PADC.

Une évaluation bénéfique/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 cirrloses et hépatocarcinomes, tandis que le risque lié à la vaccination n'excéderait pas, s'il existe, 1 à 2 PADC.

La question d'une 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 (Hernan). 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'excluaient 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 bénéfiques 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 le niveau d'association suggéré par l'étude d'Hernan, le bénéfice de la vaccination paraissait rester très supérieur au risque pour les adultes appartenant à un groupe à risque.

L'étude d'Hernan souffrait de plusieurs biais importants et les CDC d'Atlanta 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 ont rejeté une association causale entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques.

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte française KIDSEP (évaluant le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central ou d'une SEP, ainsi que les risques de rechute d'épisode de démyélinisation après vaccination contre le VHB chez 356 enfants suivis de 1994 à 2003 pour un premier épisode de démyélinisation) vont aussi dans le sens d'une absence d'association entre vaccination hépatite B et sclérose en plaques (Mikaeloff *et al.*, 2007).

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 personnes non vaccinées 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.

Références

- Arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
- Arrêté du 6 mars 2007 relatif à la liste des élèves et étudiants des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, pris en application de l'article L. 3111-4 du code de la santé publique.
- Arrêté du 17 mars 2008 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux.
- 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. http://www.invs.sante.fr/beh/1998/31/beh_31_1998.pdf
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (et son annexe) relatif à la conduite à tenir autour d'un cas porteur du virus de l'hépatite B en collectivité d'enfants du 30 septembre 2005. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 29-30 : 220-1. http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France section maladies transmissibles relatif à la prévention de la transmission du virus de l'hépatite virale B (VHB) aux patients par les professionnels de santé (séances du 27 juin et du 7 novembre 2003).
- 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 et du 23 juin 2006. *Bull Epidemiol Hebd* 2006 ; 29-30 : 222-3. http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- Avis du Haut Conseil de la santé publique, relatif aux recommandations de vaccination contre l'hépatite B en France, du 14 décembre 2007. http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_HepB.pdf

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Conférence de consensus sur la sclérose en plaque, 7 et 8 juin 2001.**
Revue neurologique 2001 ; 157 (8-9) : 1184-92.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- Antona D, Lévy-Bruhl D.
Épidémiologie 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, 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/31/beh_31_2005.pdf
- Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, Guignon N, De Peretti C, Niel X, Romano MC, Kerneur C, Herbet JB.
Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire, 2001-2004.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 6 : 45-49.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- Antona D, Letort MJ, Le Strat Y, Pioche C, Delarocque-Astagneau E, Lévy-Bruhl D.
Surveillance des hépatites B aiguës par la déclaration obligatoire, France, 2004-2006.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 51-52 : 425-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
- Barin F, Goudeau A, Denis F, Yvonne 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.
- 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, *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, Aufrere 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'AqHBs 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 Pharmacoepidemiology, 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, *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.
- Meffre C, Le Strat Y, Delarocque-Astagneau E, Antona D, Desenclos JC.
Prévalence des hépatites B et C en France en 2004.
Saint-Maurice : InVS, 2006.
http://www.invs.sante.fr/publications/2006/prevalence_b_c/vhb_france_2004.pdf
- Mikaeloff Y, Caridade G, Assi S, Tardieu M, Suissa S, KIDSEP study group of the French Neuropaediatric Society.
Hepatitis B vaccine and risk of relapse after a first childhood episode of CNS inflammatory demyelination.
Brain. 2007 ; 130(Pt 4) : 1105-10.
- Mikaeloff Y, Caridade G, Rossier M, Suissa S, Tardieu M.
Hepatitis B vaccination and the risk of childhood onset multiple sclerosis.
Arch Pediatr Adolesc Med 2007 ; 161(12) : 1176-82.
- Pillonel J, Le Marrec N, Girault A, David D, Laperche S.
Surveillance épidémiologique des donneurs de sang homologues et risque résiduel en France entre 2001 et 2003.
Transfus Clin Biol. 2005 ; 12(3) : 239-46.
- Sadvnick AD, Scheifele DW.
School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis.
Lancet 2000 ; 3555 : 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 interrogans Icterohaemorrhagiae*. Elle est transmise à l'homme par contact cutané ou muqueux avec des animaux infectés, un environnement humide ou une eau douce souillée par les urines d'animaux excréteurs.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La durée d'incubation moyenne est de dix jours (cinq à vingt 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 interrogans*

Icterohaemorrhagiae, 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 des 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 (236 cas recensés en 2004, 212 en 2005, 192 en 2006, d'après le Centre national de référence des leptospiroses) ; 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 (372 diagnostics en 2004, 418 en 2005, 402 en 2006, dont 39 à Wallis et Futuna non inclus auparavant). 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 Axcell Biotechnologies. Il contient 200 millions d'unités de *Leptospira interrogans 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 (*voir avis CSHPF*¹). 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, gardes-pêche ;
- certaines activités spécifiques aux DOM-COM.

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 zones 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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>.

Références

- **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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf

 - **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

 - **Vaccinations et milieu du travail.**
Paris : Docis, 1998.

 - Baranton G, Postic D.
La leptospirose en France de 2001 à 2003.
In : *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003*.
5^e éd. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005 : 03-6.
<http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/leptospirose.html>

 - Benbrik E, Pouliquen P, Beytout J.
Vaccinations contre la leptospirose. Aspects pratiques et indications.
Concours Med 2001 ; 123 ; 29 : 1938-46.

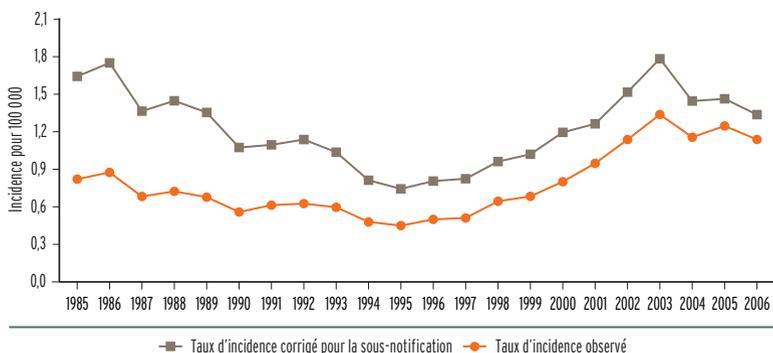
 - Conseil supérieur d'hygiène publique de France.
Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose.
Rapport du CSHPF, 18 mars 2005.
<http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/cs231.htm>
-

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 de 1985 à 2006



Source : données de déclaration obligatoire 1985-2006.

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, dont la létalité en France se situe autour de 10 %. 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 provoquer une méningite.

Plus rarement, le méningocoque est responsable de méningococcémies qui ne sont pas obligatoirement associées à des méningites. Les méningococcémies peuvent se compliquer de chocs septiques foudroyants et réaliser un tableau dit de *purpura fulminans*. Ces formes correspondent à des bactériémies initiales élevées et, même en cas de prise en charge précoce, elles peuvent conduire à la mort (20 à 30 % de létalité selon les années) ou laisser des séquelles importantes. D'autres formes cliniques plus rares doivent être connues et recherchées comme les arthrites, péricardites, pleurésies, pneumonies invasives confirmées par la découverte d'une bactériémie.

Dans les pays industrialisés, les souches de *Neisseria meningitidis* prédominantes sont de sérogroupes B, C, W135 et Y. Le séro groupe A est principalement retrouvé en Afrique tropicale, dans la « ceinture méningitique » où il est responsable de poussées épidémiques sur un fond endémique. En France, les sérogroupes principaux sont le B et le C.

En 2006, le séro groupe B représentait 64 % des cas, le séro groupe C 28 %, le séro groupe W135 3 % et le séro groupe Y 3 %.

Rappel épidémiologique

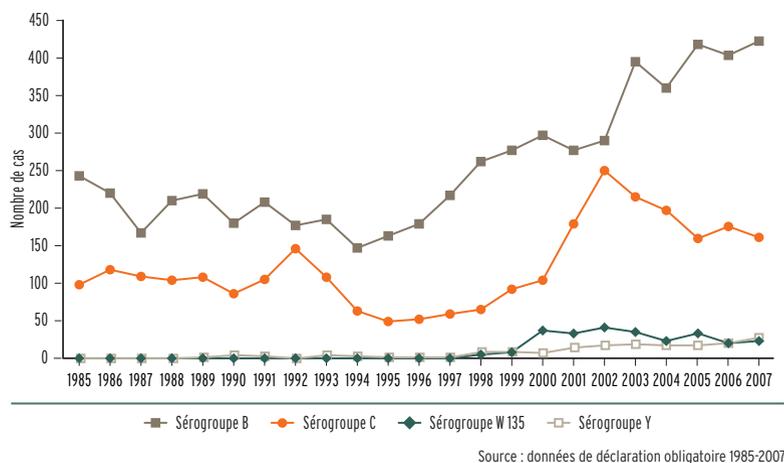
L'incidence des infections invasives à méningocoque C (IIM C), corrigée pour la sous-notification, a été multipliée par 3 entre 1995 et 2002. Cependant, une baisse de l'incidence des IIM C a été observée entre 2002 et 2005 [figure 2]. En 2001-2002, le séro groupe C ayant atteint un taux critique dans certaines régions de France (Puy-de-Dôme, Sud-Ouest, Limousin), une vaccination des populations cibles a été engagée avec un vaccin conjugué.

Le séro groupe W 135, responsable d'épidémies notamment lors du pèlerinage à La Mecque en 2000 et en Afrique (Burkina Faso en 2003), est installé en France depuis 2000 et reste stable.

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.

FIGURE 2

Évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques de sérogroupes B, C, W135 et Y



Les infections méningococciques sévissent la plupart du temps sous forme sporadique et sont dues à des génotypes différents (situations endémiques). En revanche, des épidémies communautaires ou au sein de collectivités ont été décrites dans différents pays d'Europe ou des Amériques et 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, 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 :

- Isolement bactériologique de méningocoques ou PCR positive à partir d'un site normalement stérile (sang, LCR, liquide articulaire, liquide pleural, liquide péricardique, liquide péritonéal) ou à partir d'une lésion cutanée purpurique.
- Présence de diplocoques à Gram négatif à l'examen direct du LCR.
- 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.

■ 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). L'état de choc témoigne de l'extrême gravité de ce syndrome.

Dans l'entourage d'un cas répondant à cette définition, une prophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur (circulaire DGS/SD5C/2006/458 du 23 octobre 2006).

En dehors des cas répondant aux définitions ci-dessus, il n'y a pas lieu de réaliser une prophylaxie dans l'entourage du malade, y compris dans les infections pour lesquelles une souche de méningocoque a été isolée dans la gorge ou les bronches. 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 trois types de vaccin différents : les vaccins méningococciques polysidiques (non conjugués), les vaccins méningococciques polysidiques C conjugués et les vaccins à vésicules de membrane (OMV).

Les vaccins méningococciques polysidiques

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 polysidique® (Sanofi Pasteur MSD). Il contient 50 µg de chacun des deux polysides.
- A, C, Y, W135 commercialisé sous le nom de Mencevax® (GSK). Le vaccin a obtenu une AMM en 2008. Il devrait être disponible en présentation unidose fin 2008. Le vaccin, actuellement (mars 2008) en présentation multidose, est réservé aux centres de vaccination habilités à effectuer la vaccination amarile.

Il contient 50 µg de chacun des quatre polysides pour une dose de 0,5 ml.

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 qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans l'entourage proche du malade, c'est-à-dire sa communauté de vie : la famille, les personnes vivant sous le même toit, les amis, les voisins de classe.

- 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. Depuis, les nouvelles recrues sont vaccinées dès les premières 48 heures. On vaccine tous les trois ans avec le vaccin quadrivalent ACYW135 les forces déployées dans les zones à risque.

- 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 (hyperendémie ou épidémie).

- Pour les voyageurs, le vaccin est recommandé en cas de résidence ou de séjour en contact étroit avec la population locale dans les zones à risque (« 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Efficacité

Le vaccin est efficace en cas d'épidémie ; il permet de réduire le taux d'attaque, mais n'a pas d'impact avéré sur le portage. La chimioprophylaxie confère une protection immédiate et à court terme, et permet de prévenir la diffusion, par des porteurs sains, d'une souche pathogène dans la population.

L'efficacité clinique de la vaccination méningococcique A + C est bien documentée en milieu militaire, un seul échec ayant été constaté en 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 Pharmaceuticals France).
- **Meninvact®**, vaccin méningococcique polyosidique du groupe C conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Sanofi Pasteur MSD).
- **Menjugate®**, **Menjugate kit®**, vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM₁₉₇ de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* (Novartis Vaccines and Diagnostics SRL).
- **Neisvac®**, vaccin méningococcique polyosidique du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique (Baxter SAS).

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 anamnésique. De plus, les vaccins conjugués réduisent le portage, donc la contagiosité, et contribuent à une moindre circulation du germe et à un effet « troupeau ». 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, au cours de la deuxième année de vie et en respectant un délai d'au moins six mois entre la deuxième dose et le rappel.
- 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

La vaccination est recommandée pour les groupes à risque suivants :

- les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque de séro groupe C¹. La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours qui suivent le contact ;
- les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

Elle peut être également recommandée sur décision des autorités, après avis de la cellule d'aide à la décision, dans les zones délimitées où l'incidence du méningocoque de séro groupe C est particulièrement élevée.

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

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

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

1. Circulaire DGS/5C/2006/458 du 23 octobre 2006 : la vaccination sera proposée, même dans le cas où le malade est décédé, aux sujets contacts qui se retrouvent de façon régulière et répétée dans son entourage proche, c'est-à-dire la communauté de vie : la famille, les personnes vivant sous le même toit, les amis, les voisins de classe...

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 ; des arthralgies et des purpuras.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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. Cette différence souligne l'importance d'une dose tardive.

Les vaccins conjugués, rappelons-le, diminuent le portage pharyngé du sérotype vaccinal.

Les vaccins méningococciques à vésicules de membrane (OMV) : le vaccin contre les infections à méningocoque B

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, potentiellement dangereux car pouvant provoquer des réactions auto-immunes.

Des vaccins méningococciques B ont cependant été développés contre certaines souches spécifiques à partir des vésicules membranaires (OMV) et

utilisés dans le cadre de stratégies de contrôle. Ce sont des vaccins protéiques qui s'apparentent plus aux vaccins conjugués qu'aux vaccins polysaccharidiques (ils sont efficaces chez les nourrissons). Trois vaccins OMV ont été développés à ce jour pour répondre à des situations épidémiques (Cuba, Norvège et Nouvelle-Zélande) et aucun de ces vaccins ne dispose d'AMM en Europe. Mais le vaccin MenBvac est actuellement utilisé pour lutter contre l'épidémie de Haute-Normandie.

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre les méningocoques de séro groupe A, C, Y, W135 des voyageurs se rendant en zone d'endémie, du 14 septembre 2001.**
Bull Epidemiol Hebd 2002 ; 24 : 118.
http://www.invs.sante.fr/beh/2002/24/beh_24_2002.pdf
- **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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2002/24/beh_24_2002.pdf
- **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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2003/06/beh_06_2003.pdf
- **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 : 146.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- 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/>
- Andrews N, Stowe J, Miller E, Taylor B.
Post-licensure safety of the meningococcal group C conjugate vaccine.
Hum Vaccin 2007 ; 3(2) :59-63.
- Bramley JC, Hall T, Finn A, *et al.*
Safety and immunogenicity of three lots of meningococcal serogroup C conjugate vaccine administered at 2, 3 and 4 months of age.
Vaccine 2001 ; 19(20-22) : 2924-31.
- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/1999/9911/beh_11_1999.pdf
- Caugant DA.
Population genetics and molecular epidemiology of *Neisseria meningitidis*.
APMIS 1998 ; 106 : 505-25.
- Denis F, Rey JL, Amadou A, *et al.*
Emergence of meningococcal meningitidis 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/2006/458 du 23 octobre 2006.
http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/circulaire_231006.pdf

- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2004/34/BEH_34_2004.pdf
- Hubert B, Goulet V, Riou JY.
Surveillance des infections à méningocoque en France, 1990-1997.
Bull Epidemiol Hebd 1997 ; 42 : 189.
http://www.invs.sante.fr/beh/1997/9742/beh_42_1997.pdf
- Maiden MCJ, Stuart JM for the UK Meningococcal Carriage Group.
Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination.
Lancet 2002 ; 359 : 1829-30.
- 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.
- Parent du Châtelet I, Taha MK.
Les infections invasives à méningocoques en France en 2005.
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 49 : 383-387.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/49/beh_49_2006.pdf
- Parent du Châtelet I, Taha MK, Sesboué C, Rouaud P, Perrocheau A, Lévy-Bruhl D.
Hyperendémie des infections à méningocoque en Seine-Maritime. Évolution de l'épidémiologie liée à la souche B.
Arch pediatr 2007 ; 14 : 537-40.
- Parent du Châtelet I, Taha MK, Lepoutre A, Lévy-Bruhl D.
Les infections invasives à méningocoques en France en 2006.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 51-52 : 437-41.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/49/beh_49_2006.pdf
- 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 quatorze à vingt et un 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 trois à six jours avant et six à neuf 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.

Les fréquentes complications neurologiques liées aux oreillons, même si elles sont exceptionnellement graves, et la combinaison du vaccin avec les vaccins rougeoleux et rubéoleux justifient la vaccination systématique mise en

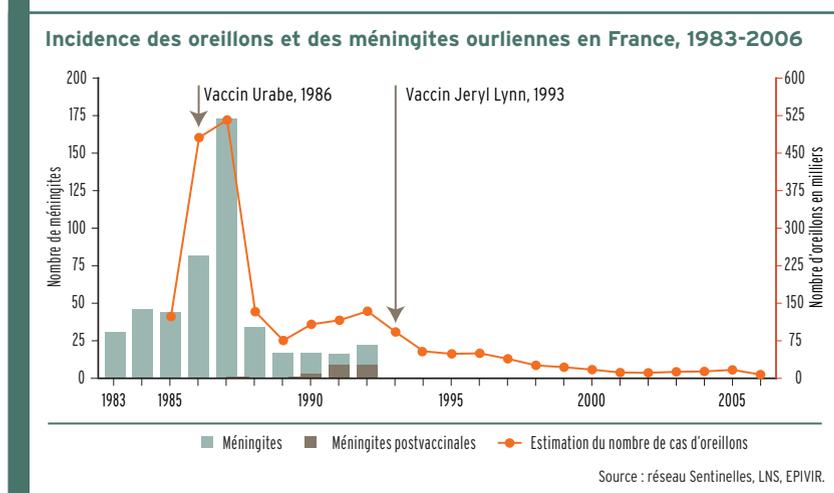
œuvre dans l'ensemble des pays industrialisés. Les études économiques ont de plus confirmé, en France comme ailleurs, le très bon ratio coût/efficacité de l'intégration de la valence oreillons au sein du vaccin triple.

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.

FIGURE 1



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® appelé à être remplacé par M-M-R Vax Pro®, et Priorix®) sont la souche Jeryl Lynn pour les deux premiers, à concentration plus élevée dans le M-M-R Vax Pro® que dans le ROR Vax®, et la souche RIT4385 dérivée de Jeryl Lynn pour le Priorix®.

Il existe également deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, qui possèdent depuis peu ou sont en cours de procédure pour l'obtention d'une AMM européenne. Le schéma vaccinal comporte deux doses espacées d'au moins un mois, idéalement de trois mois.

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 entre 1992 et 2005 (de 24 mois à 16 ans en 2008), et n'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 17 à 28 ans en 2008¹.

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.

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, acquis de façon passive.

Effets indésirables

Les réactions vaccinales après vaccination ourlienne sont dominées par des parotidites fugaces, indolores, unilatérales, survenant entre dix et vingt jours après la vaccination (en moyenne dix-sept 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 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

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

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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les vaccins combinés rougeole-oreillons-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 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).

– L'utilisation des vaccins ROR Vax® et Priorix® est déconseillée pendant la grossesse. En revanche M-M-R Vax Pro® (AMM européenne) ne doit pas être administré aux femmes enceintes ; de plus, la grossesse doit être évitée dans les trois mois suivant la vaccination.

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 présence de sorbitol, ce vaccin est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Efficacité

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.

Références

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- Bégué P.
Vaccinations contre les oreillons et méningites.
Med Mal Infect 1993 ; 23 : 56-8.
- Bégué P, Broussin B.
Oreillons.
EMC-Thérapeutique 1991 ; 25040A10.
- 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/hm/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf
- Nardone A, Pebody RG, van den Hof S, et al.
Sero-epidemiology of mumps in Western Europe.
Epidemiol Infect 2003 ; 131 (1) : 691-701.

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains

Environ 120 types de papillomavirus (HPV) sont connus chez l'homme. Leur transmission se fait à la fois par voie muqueuse et par voie cutanée. Parmi eux, 40 sont à tropisme génital préférentiel et une vingtaine, dits « à haut risque oncogène », sont associés à des cancers du col de l'utérus, du vagin, de la vulve et de l'anus. Les types 16 et 18 sont les plus fréquents des HPV à haut risque oncogène, responsables au niveau européen de près de 70 % des cancers du col de l'utérus, à côté des types 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66... Les HPV dits « à faible risque oncogène », dont les types 6 et 11, sont eux à l'origine de condylomes ou végétations vénériennes.

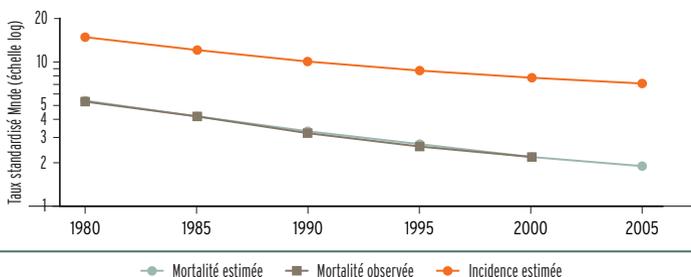
Les nouveaux vaccins dirigés contre certains types de papillomavirus sont des vaccins uniquement préventifs, c'est-à-dire à administrer avant l'infection par les types d'HPV contenus dans ces vaccins.

Le vaccin contre les HPV 16 et 18 s'adresse à la prévention primaire des cancers du col de l'utérus dus aux HPV 16 et 18 dont il peut, à terme, réduire l'incidence. Par ailleurs, la prévention secondaire des cancers cervico-utérins, quel que soit le type d'HPV incriminé, repose depuis des décennies sur le dépistage des lésions précancéreuses/cancéreuses par le frottis cervico-utérin (FCU) qui a largement fait preuve de son efficacité quand il est correctement organisé [figure 1]. Les vaccins prévenant les infections par les HPV oncogènes 16 et 18 viennent en complément du dépistage par le FCU et ne peuvent s'y substituer.

Le vaccin bivalent (types 16, 18) est ciblé contre les deux principaux HPV oncogènes. Le vaccin quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) présente de plus une efficacité contre les condylomes dus aux HPV à faible risque oncogène 6 et 11.

FIGURE 1

Tendances chronologiques des taux standardisés (monde) d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) - France



Source :InVS, 2008.

La décision de vaccination implique la prise en compte de nombreux aspects, soit d'ordre sociétal liés au comportement sexuel des Français, à l'éducation à la sexualité, en particulier en direction des jeunes et de leur famille, soit d'ordre éducatif comme la prévention des infections sexuellement transmissibles (IST). Pour la France, ces aspects ne sont pas forcément superposables aux autres pays, européens ou non, développés ou en voie de développement.

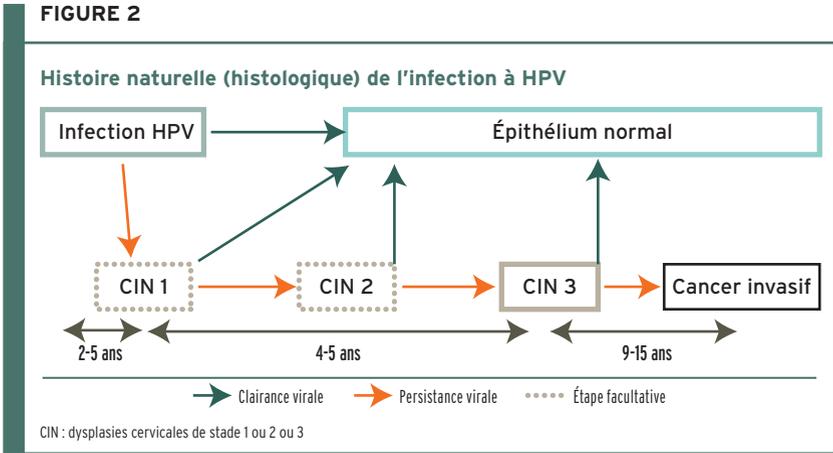
RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et histologique

L'infection à HPV est une des trois principales IST en population générale. Tout acte sexuel, avec ou sans pénétration, est associé à un risque d'infection. Du fait de la transmission aussi bien cutanée que muqueuse, le pouvoir protecteur des préservatifs vis-à-vis des HPV est insuffisant, même s'ils contribuent à en réduire le risque.

Quel que soit le type d'HPV considéré, la primo-infection est inapparente [figure 2]. Après primo-infection, la durée médiane de portage du virus est d'environ quinze mois. Ce portage évolue dans plus de 80 % des cas vers la clairance virale. Dans un faible pourcentage de cas, l'infection persiste, d'abord sans traduction cytologique ou histologique, puis se traduisant par des lésions histologiques précancéreuses obéissant à une définition précise codifiée (néoplasies cervicales intra-épithéliales (CIN) de différents grades).

Toutes ces lésions précancéreuses ont une probabilité non négligeable (de 32 à 57 % selon la lésion) de régresser spontanément de façon inversement corrélée à leur grade. Donc, si le lien de causalité entre lésions précancéreuses/cancers du col de l'utérus et certains HPV à haut risque est établi, l'évolution vers le cancer n'est pas systématique. Celui-ci se développe environ quinze à vingt-cinq ans après l'infection et les HPV 16 et 18 sont en cause dans environ



73 % des cas. **Le dépistage de ces lésions du col utérin** repose sur un test cytologique, le frottis cervico-utérin.

Les condylomes ou verrues anogénitales sont dus à l'infection par des HPV à faible risque oncogène, le plus souvent, les types 6 et 11. L'un de ces deux types est retrouvé dans 90 % des condylomes génitaux. La transmission sexuelle des condylomes anogénitaux est bien documentée, impliquant le traitement des partenaires sexuels et la recherche d'autres maladies sexuellement transmissibles associées. La durée d'incubation des condylomes acuminés est en moyenne de trois mois (trois semaines à huit mois). Le risque de contamination après contact sexuel est élevé et l'infectiosité est estimée à 85 %. L'infection peut rester longtemps asymptomatique, les premières lésions pouvant survenir des mois voire des années après le contact. Chez la femme, les condylomes acuminés se présentent comme des papules pédiculées, confluent en masses exubérantes, localisés à la paroi postérieure du vestibule vaginal et aux lèvres. Ils peuvent s'étendre au vagin, à l'urètre, au périnée, au col utérin et vers le canal anal. Les condylomes acuminés peuvent être associés aux condylomes papuleux et aux verrues pigmentées et kératosiques, ainsi qu'aux condylomes plans, lésions infracliniques qui siègent exclusivement sur les muqueuses génitales. Le diagnostic des condylomes anogénitaux est clinique. Les examens anatomopathologiques et virologiques ont un intérêt limité en l'absence de risque de transformation maligne. Ils sont utiles en cas de suspicion de maladie de Bowen ou de papulose bowénoïde. Les condylomes anogénitaux sont, en règle générale, des lésions bénignes mais fréquentes, volontiers récidivantes après traitement, et retentissant sur la vie psycho-affective.

Rappel épidémiologique

Plus de 70 % des adultes font au moins une **infection à HPV** dans leur vie. Chez les jeunes femmes, plus de 60 % des primo-infections surviennent dans les cinq ans suivant les premiers rapports sexuels, sachant que l'âge médian

de ceux-ci se situe en France vers 17 ans pour les garçons et 17,5 ans pour les filles. Environ 3,1 % des filles déclarent avoir eu leur premier rapport sexuel avant 14 ans, et 8,9 % avant 16 ans (les chiffres ont été multipliés par sept en Angleterre, Pays de Galles entre 1971 et 2001).

L'incidence annuelle des **condylomes anogénitaux** est très élevée et en augmentation dans les pays développés depuis trente ans, en particulier chez les jeunes filles de 16 à 25 ans.

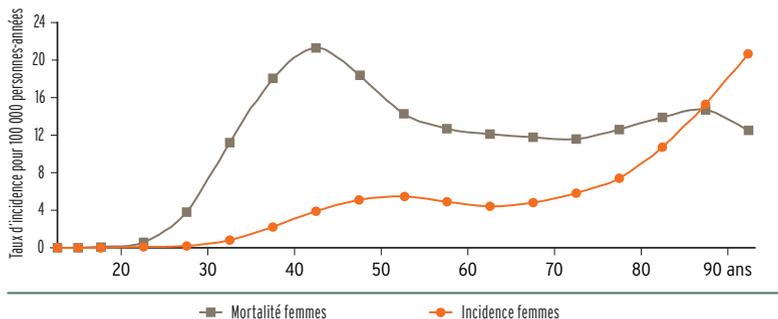
En ce qui concerne le cancer du col de l'utérus, c'est en France le 8^e cancer féminin pour le nombre de cas incidents avec près de 3 400 cas estimés en 2000. C'est le 15^e cancer féminin pour le nombre de décès avec près de 900 décès en 2002. Le pic d'incidence est à 40 ans et le pic de mortalité à 50 ans. L'âge médian lors du diagnostic est de 51 ans **[figure 3]**. La survie relative à cinq ans est inférieure à 70 %. Les personnes immunodéprimées, du fait d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, d'une transplantation, etc. présentent un sur-risque de développer des cancers dus aux HPV.

Les recommandations internationales (OMS, Circ, UE) sont unanimes concernant la mise en place du dépistage cytologique organisé du cancer du col. Sa mise en place dans certains pays nordiques (Danemark, Finlande, Islande, Norvège et Suède) a permis de diminuer jusqu'à 80 % l'incidence et la mortalité de ce cancer.

La politique de dépistage (test, âge cible et fréquence du dépistage) de la France se situe dans les normes européennes. Mais, à part des expériences pilotes de programme « organisé » dans quatre départements, le dépistage est essentiellement individuel. Or, le nombre de FCU remboursés par l'assurance maladie sur trois ans permettrait de couvrir la quasi-totalité des femmes de la tranche d'âge cible. Cependant, le taux de couverture moyen (tous âges) sur trois ans n'a pas dépassé les 55 % sur deux périodes de trois ans entre 1995 et 2000. Ainsi, plus de 40 % des femmes n'ont pas fait de FCU en trois ans, plus de 34 % des femmes n'en ont pas fait en six ans.

FIGURE 3

Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2005 (courbes transversales) du cancer du col de l'utérus - France (taux bruts)



Source : InVS, 2008.

Centre de référence

Un centre national de référence pour le papillomavirus doit être nommé en 2008.

VACCINATION

Deux vaccins ont une AMM en France :

- le vaccin quadrivalent [HPV 6, 11, 16, 18] Gardasil® (Sanofi Pasteur MSD), AMM le 20 septembre 2006 ;
- le vaccin bivalent [HPV 16, 18] Cervarix® (GlaxoSmithKline), AMM le 20 septembre 2007.

Caractéristiques des vaccins papillomavirus

Les vaccins papillomavirus sont des vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capsidie sous forme de pseudo-particules virales entraînant la synthèse d'anticorps neutralisants. Le Gardasil® est produit sur levures (*Saccharomyces cerevisiae*), le Cervarix® sur cellules d'insectes (système baculovirus). La composition quantitative en substances actives et en adjuvant est présentée dans le **tableau I**.

Ces vaccins préventifs sont indiqués pour la prévention des lésions précancéreuses cervicales (Gardasil®, Cervarix®), des lésions précancéreuses de la vulve et du vagin, des lésions génitales externes (condylomes acuminés) (Gardasil®) liées à un papillomavirus humain contenu dans les vaccins respectifs.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins se présentent sous forme d'une seringue préremplie de 0,5 ml. Le schéma de vaccination consiste en trois doses administrées par voie intramusculaire, à 0, 2 et 6 mois (Gardasil®) ou 0, 1 et 6 mois (Cervarix®).

TABLEAU I

Composition quantitative en substances actives et en adjuvant des vaccins papillomavirus

	Gardasil®	Cervarix®
Laboratoire pharmaceutique	Sanofi Pasteur MSD	GSK
Quantité de protéine L1 par dose	Type 6 : 20 µg Type 11 : 40 µg Type 16 : 40 µg Type 18 : 20 µg	Type 16 : 20 µg Type 18 : 20 µg
Adjuvant	Hydroxyphosphate d'aluminium : 225 µg	AS04 composé d'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg Al ³⁺ au total) et de 3-0-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL) (50 µg)

Ils se conservent au réfrigérateur (entre +2 °C et + 8 °C), à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés.

Politique vaccinale : recommandations

Définies dans les avis du 5 décembre 2006 et du 9 mars 2007 du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France et rappelées dans l'avis du Haut Conseil de la santé publique du 14 décembre 2007, les recommandations vaccinales contre les papillomavirus sont les suivantes :

- la vaccination des jeunes filles de 14 ans, avant qu'elles ne soient exposées au risque de l'infection HPV ;
- la vaccination de rattrapage proposée aux jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n'auraient pas eu de rapports sexuels ou, au plus tard, dans l'année suivant le début de la vie sexuelle, proposition qui pourrait être faite à l'occasion d'une primo-prescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif.

Par ailleurs, le HCSP recommande :

- l'élargissement des dispositifs actuels pour permettre une prise en charge financière des adolescentes souhaitant être vaccinées sans avis parental ;
- que soit expliquée par le médecin avant toute vaccination la nécessité et les modalités du dépistage, le schéma de vaccination, l'absence préférable de grossesse au cours du mois suivant chaque injection, l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30 % des cancers, l'éventualité qu'un rappel devienne nécessaire et la remise d'un document écrit indiquant la date à laquelle devra être fait le premier dépistage ;
- l'obligation aux firmes produisant ou amenées à produire un vaccin HPV de promouvoir simultanément dans leur communication l'utilisation de ce vaccin et le dépistage des lésions du col de l'utérus, et de mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention d'environ 30 % des cancers ;
- le HCSP rappelle que l'utilisation du préservatif participe à la prévention des autres infections sexuellement transmissibles ; la pérennité des campagnes de promotion de l'utilisation de ces préservatifs doit donc être assurée.

Dans l'avis du 14 décembre 2007, le HCSP, dans l'état actuel des connaissances, **recommande préférentiellement le vaccin quadrivalent (6,11, 16, 18) par rapport au vaccin bivalent (16, 18)** en raison :

- de l'absence de prévention, par le vaccin bivalent, des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
- de l'absence de démonstration d'efficacité du vaccin bivalent sur les lésions vulvaires précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus),
- d'une efficacité non formellement démontrée, bien que vraisemblable, du vaccin bivalent sur les CIN 2 ou plus liés au génotype 18,
- de l'insuffisance des données concernant la tolérance à long terme de l'adjuvant AS04.

Par ailleurs, le HCSP :

- constate que les données actuelles sont trop limitées pour savoir si l'absence

de protection vis-à-vis des génotypes 6 et 11 pourrait être compensée par une longue durée de protection et/ou une protection croisée vis-à-vis d'autres HPV oncogènes ;

- confirme la demande du CSHPF, dans son avis du 9 mars 2007, de mener des études d'impact en santé publique, et demande que des études de tolérance à long terme de l'adjuvant AS04 soient menées, notamment en France ;
- reconsidérera son avis en fonction de nouvelles données portant notamment sur les points évoqués ci-dessus.

Place de la vaccination et du dépistage du cancer du col de l'utérus

L'analyse coût/efficacité a montré que la priorité devrait être donnée à l'organisation du dépistage du cancer du col de l'utérus, mais aussi que l'introduction de la vaccination des adolescentes avant l'initiation de leur vie sexuelle avait un impact épidémiologique significatif avec un coût par année de vie gagnée supplémentaire compris, selon l'hypothèse retenue pour le taux d'actualisation des bénéfiques (3 % ou 1,5 %), entre 55 500 € et 27 500 € si on prend en compte l'ensemble des coûts médicaux, et entre 35 400 € et 17 500 € pour l'assurance maladie.

La vaccination contre les infections à papillomavirus ne se substitue donc pas au dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus par le frottis cervico-utérin, y compris chez les femmes vaccinées, mais vient renforcer les mesures de prévention. À partir de 25 ans, toutes les jeunes femmes vaccinées ou non vaccinées doivent continuer à bénéficier du dépistage.

Ce dépistage correctement mis en œuvre, comme la campagne régionale de dépistage organisée en Alsace (EVE) l'a montré, a fait la preuve de son efficacité. Sa bonne pratique s'appuie sur les directives nationales édictées par l'Anaes¹ et sur le cahier des charges rédigé par le Groupe technique national sur le dépistage du cancer du col de l'utérus. Le FCU est recommandé chez les femmes de 25 à 65 ans selon un rythme triennal, après deux FCU négatifs à un an d'intervalle. La répétition des frottis permet de compenser le manque de sensibilité d'un seul frottis et de garantir l'efficacité du dépistage compte tenu de l'histoire naturelle de cette pathologie marquée par une évolution lente.

L'information des femmes et des professionnels est capitale pour l'amélioration de la participation au dépistage par le FCU et le respect de sa rythmicité (tous les trois ans). Ceci permettrait de répondre à l'objectif 48 de la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 : « Réduire l'incidence de 2,5 % par an du cancer du col de l'utérus notamment par l'atteinte d'un taux de couverture de dépistage de 80 % pour les femmes de 25 à 65 ans. »

Effets indésirables

Suite à l'analyse des données de tolérance issues des essais cliniques contrôlés contre placebo menées sur un total de plus de 11 000 sujets exposés au

1. Actuelle Haute Autorité de santé.

vaccin quadrivalent, le profil de sécurité d'emploi de Gardasil® a été jugé satisfaisant. Des réactions au point d'injection telles que érythème, douleur, gonflement prédominant dans le groupe Gardasil® comparé au groupe placebo (82,9 % *versus* 73,3 %), tout comme pour les cas de fièvres transitoires (11,4 % *versus* 9,7 %).

Le profil de sécurité d'emploi de Cervarix® a été évalué sur un total de plus de 16 000 sujets exposés au vaccin bivalent. L'analyse de l'ensemble des données suggère une tolérance globale satisfaisante avec, tout comme pour le Gardasil®, une prédominance de réactions au point d'injection notamment la douleur, plus fréquemment rapportées dans le groupe Cervarix® comparé au groupe contrôle (≥ 10 %). Par ailleurs, des effets systémiques tels que myalgies et arthralgies étaient également plus fréquemment rapportés dans le groupe Cervarix® comparé au groupe contrôle (vaccin hépatite A).

Aucun risque particulier grave n'a été signalé, ni durant la phase de développement de Gardasil® ni durant celle de Cervarix®.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin-traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Efficacité

Données immunologiques

Les vaccins papillomavirus induisent chez les adolescents et les jeunes femmes des anticorps spécifiques de chacun des types viraux. Les données immunologiques, avec un recul d'au moins cinq ans, montrent un titre des anticorps sériques supérieur à celui observé après infection naturelle guérie.

Efficacité clinique

Gardasil®

À partir des deux études pivots ayant inclus plus de 17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans, sur un suivi moyen de deux ans (les études sont toujours en cours), l'efficacité de Gardasil® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) et des adénocarcinomes *in situ* associés à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 100 % dans la population *per protocol* (âgée de 16 à 26 ans, ayant reçu les trois doses vaccinales dans l'année suivant l'inclusion, non infectée à l'inclusion par les types de HPV inclus dans le vaccin, avant la première dose et jusqu'à un mois après la troisième dose, soit au septième mois). L'efficacité de Gardasil® était de 99 % dans la prévention des condylomes et de 10 % dans la prévention des lésions vulvaires de haut grade liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 (VIN 2/3).

En revanche, dans l'analyse en intention de traiter qui inclut des sujets ayant reçu au moins une dose vaccinale, quel que soit leur statut HPV initial, donc qui peuvent être déjà infectés par les génotypes contenus dans le vaccin lors de la première injection vaccinale, l'efficacité vaccinale est nettement moindre (39 %) contre les CIN2/3 ou adénocarcinomes *in situ* associés aux infections par les HPV 16 et 18.

Cervarix®

À partir d'une étude pivot ayant inclus plus de 18 000 femmes âgées de 15 à 25 ans sur un suivi moyen de quinze mois (l'étude est toujours en cours), l'efficacité de Cervarix® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) associés à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 90,4 % (93,3 % pour HPV 16, 83,3 % pour HPV 18, avec un très large intervalle de confiance pour ce dernier génotype) dans la cohorte TVC-1 (absence d'anticorps anti-HPV 16 ou 18, test ADN négatif vis-à-vis de HPV 16 ou 18, ayant une cytologie normale ou de bas grade (ASC-US ou LSIL) à l'inclusion et ayant reçu au moins une dose de vaccin).

Une analyse complémentaire des tissus biopsiés faisant appel à la biologie moléculaire a été réalisée chez les patientes ayant un CIN 2 ou plus lié à un HPV 16 ou à un HPV 18. À la vue du résultat de ces analyses, il a été considéré que dans trois cas (deux dans le groupe vaccin HPV, un dans le groupe contrôle) il était peu probable que le HPV 16 ou 18 dans les lésions soit la cause de ces lésions. En excluant ces trois cas, l'efficacité vaccinale est de 100 % vis-à-vis des CIN 2 ou plus liés à un HPV 16 ou 18. La preuve de l'efficacité du vaccin dans la prévention des lésions vulvaires de haut grade (VIN 2/3) n'a pas été apportée.

L'efficacité protectrice n'a pas été évaluée chez l'homme.

On manque actuellement de données sur la durée de protection conférée par ces vaccins au-delà de cinq-six ans, sur la mémoire immunitaire et sur la nécessité, voire le rythme d'administration, de rappels vaccinaux.

La mise en place d'un CNR pour le papillomavirus devrait permettre de surveiller l'épidémiologie des infections à HPV et l'évolution des génotypes sous l'influence de la vaccination.

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination anti-papillomavirus type 16 et 18, séance du 5 décembre 2006.**
Bull Epidemiol Hebd 2007; 31-32 : 281-2.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf
- **Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18, séance du 9 mars 2007.**
Bull Epidemiol Hebd 2007; 31-32 : 284-6.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent, séance du 14 décembre 2007.**
http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_Papillomavirus.pdf
- **Cahier des charges du dépistage organisé du cancer du col 2006. Document de travail.**
<http://www.francesfcc.org/>
- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **EPAR Cervarix® 2007.**
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm>

- **EPAR Gardasil® 2006.**
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm>
- **Rapport du groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus.**
<http://www.sante.gouv.fr>
- Bajos N, Beltzer N, Bozon M et le groupe CSF.
Premiers résultats de l'enquête sur le contexte de la sexualité en France.
Paris : Inserm-INED, 2007.
- Bergeron C, Cohet C.
Coût de la prise en charge des frottis anormaux et des néoplasies intra-épithéliales du col de l'utérus en France.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 1 : 4-6.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/01/beh_01_2007.pdf
- Clifford GM, Smith JS, Aguado T, Franceschi S.
Comparison of HPV type distribution in high-grade cervical lesions and cervical cancer : a meta-analysis.
Br J Cancer 2003 ; 89 : 101-5.
- Duport N, Bloch J.
Cancer du col de l'utérus.
In : Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A. *Baromètre cancer 2005.*
Saint-Denis : Inpes, 2006 : 208 p.
- Duport N.
Données épidémiologiques sur le cancer du col de l'utérus. État des connaissances - Actualisation 2008.
Saint-Maurice : InVS, 2008 : 33 p.
- Exbrayat C.
Col de l'utérus.
In : *Évolution de l'incidence et de la mortalité par cancer en France de 1978 à 2000.*
Saint-Maurice : InVS, 2003 : 107-12.
- Fender M, Schott J, Baldauf JJ, Muller J, Schlund E, Dellenbach P.
EVE, une campagne régionale de dépistage du cancer du col de l'utérus. Organisation, résultats à 7 ans et perspectives.
Presse Med 2003 ; 32 : 1545-51.
- Guilbert P, Peretti-Watel P, Beck F, Gautier A.
Baromètre cancer 2005.
Saint-Denis : Inpes, 2006 : 208 p.
- Hantz S, Alain S, Denis F.
Vaccins anti-papillomavirus et prévention du cancer du col de l'utérus : avancées et perspectives.
Presse Med 2005 ; 34 : 745-753.
- Hantz S, Alain S, Denis F.
Vaccins anti-papillomavirus : avancées et perspectives.
In : Gaudelus J. *Vaccinologie.*
Paris : Doin, 2008 : 358-69.
- Lydie N, Léon C.
Sexualité, IST et dépistage du VIH.
In : *Baromètre santé 2005.* Premiers résultats.
Saint-Denis : Inpes, 2006 : 93-101.
- Munoz N, Bosch FX, de Sanjose S, *et al.*
Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.
N Engl J Med 2003 ; 348 : 518-27.
- Rousseau A, Bohet P, Merlière J, Treppoz H, Heules-Bernin B, Ancelle-Park R.
Évaluation du dépistage organisé et du dépistage individuel du cancer du col de l'utérus : utilité des données de l'assurance maladie.
Bull Epidemiol Hebd 2002 ; 19 : 81-3.
http://www.invs.sante.fr/beh/2002/19/beh_19_2002.pdf

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 a été 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 b*, le pneumocoque est à l'origine de 49 % des méningites bactériennes tous âges confondus et est la première cause avant l'âge de 1 an. 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 portant sur les enfants, la mortalité était de 10 % et les séquelles neuropsychiques précoces de 30 %.

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 antipolysidiques ou antipolyside 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 (CNRP), le réseau de laboratoire Epibac et un réseau de pédiatres hospitaliers. Le CNRP recueille, en collaboration avec les observatoires régionaux du pneumocoque, 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 2006 de 38 % pour la pénicilline G, de 23 % pour les tétracyclines et de 42 % pour l'érythromycine. Malgré une baisse de la fréquence des souches de sensibilité diminuée à ces antibiotiques amorcée depuis 2003, la France se situe toujours parmi les pays européens ayant les plus forts niveaux de résistance du pneumocoque.

La surveillance de l'incidence des méningites et des infections bactériémiques à pneumocoque se fait grâce au réseau Epibac. En 2005, l'incidence annuelle estimée des méningites était de 1,2 cas/100 000 habitants et celle des infections bactériémiques de 11,2 cas/100 000 habitants, soit près de 700 cas de méningites et 7 000 cas d'infections bactériémiques à pneumocoque par an [figures 1 et 2]. En 2005, une diminution de l'incidence de ces infections a été observée chez les enfants de moins de 2 ans (de 41 à 28 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans entre 1998-2002 et 2005); celle-ci est attribuée à l'impact de la vaccination par le vaccin conjugué heptavalent (7-valent, PCV7) des enfants de moins de 2 ans introduite en 2003 pour les enfants présentant des facteurs de risques médicaux ou liés à leur mode de vie. En 2006, l'incidence des méningites et des infections bactériémiques à pneumocoque a été de même niveau qu'en 2005 chez les enfants de moins de 2 ans. L'incidence des méningites à pneumocoque était de 6 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans en 2006 *versus* 5,4 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans en 2005. L'incidence des infections bactériémiques à pneumocoque était de 17,5 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans en 2006 *versus* 17,1 cas/100 000 enfants de moins de 2 ans en 2005.

Cette stabilisation de l'incidence chez le jeune enfant intervient alors que la couverture vaccinale par le PCV7 a augmenté. Les remboursements de PCV7 ont progressé de 20 % chez les enfants de moins de 1 an entre 2005 et 2006 et la proportion des enfants qui ont reçu une primovaccination complète estimée à 44 % au premier trimestre 2006 était estimée à 56 % au premier trimestre 2007 lors de deux enquêtes réalisées sur un échantillon d'enfants de 6 à 12 mois (Gaudelus *et al.*).

L'analyse des sérotypes des souches de pneumocoque isolées de méningites et d'infections bactériémiques en 2006 reçues par le Centre national de référence du pneumocoque montre que cette stabilisation de l'incidence chez les enfants de moins de 2 ans résulte d'une augmentation des cas dus à des souches de sérotype non vaccinal associée à une diminution des cas dus à des souches de sérotype vaccinal [figure 3].

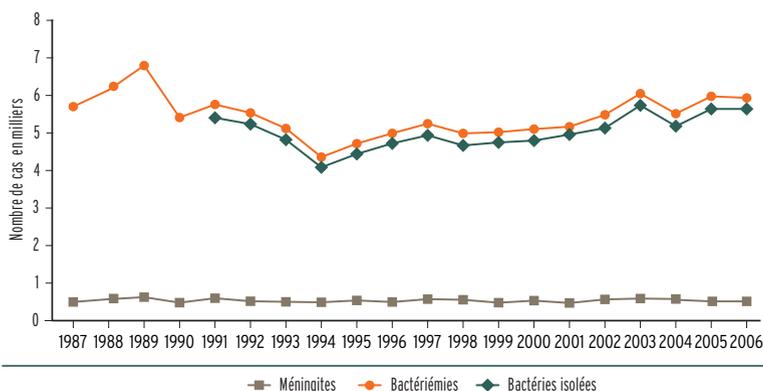
Un recueil de données relatives aux méningites bactériennes chez l'enfant est également effectué depuis 2001 dans la majorité des services de pédi-

trie français par un Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant.

Pour les pneumonies, il n'existe pas de surveillance précise. On estime cependant que, 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.

FIGURE 1

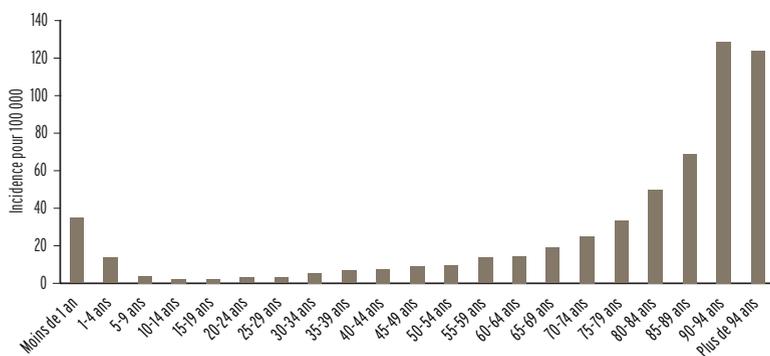
Nombre d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, France, 1987-2006



Source : réseau Epibac.

FIGURE 2

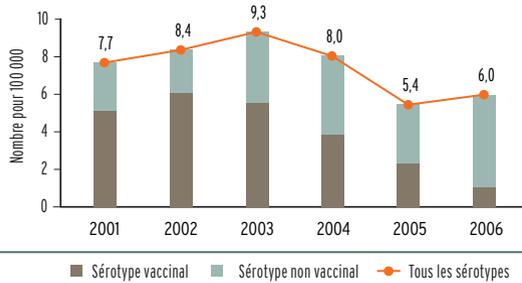
Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2006



Source : réseau Epibac.

FIGURE 3

Incidence pour 100 000 enfants de moins de 2 ans des méningites à pneumocoque selon le sérotype vaccinal ou non vaccinal, France 2001-2006



Source : réseau Epibac, CNRP.

Centre de référence

Centre national de référence des pneumocoques : Hôpital européen Georges-Pompidou, Laboratoire de microbiologie, 20 rue Leblanc, 75908 Paris cedex 15.

VACCINATION

On dispose en France de deux types de vaccins 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

Pour les personnes de plus de 5 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 vaccinées 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 (urticaire, œdème, réactions anaphylactoïdes) ont été très rarement rapportées.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

1. Dirigé contre vingt-trois sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

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 non conjugué 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 7-valent², conjugué à une protéine diphtérique, est disponible en France. Ce vaccin contient les sept sérotypes suivants : 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 couvrirait théoriquement 77 % des sérotypes rencontrés dans les méningites, 84 % dans les bactériémies et 80 % dans les otites moyennes aiguës avant son introduction.

Le spectre d'activité théorique était 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 5 mois : trois doses de 0,5 ml avec un intervalle d'au moins un mois entre chaque dose et rappel entre 12 et 15 mois.
- À l'instar des schémas vaccinaux mis en place dans d'autres pays européens (Royaume-Uni, Italie, pays nordiques) un schéma à deux doses (à 2 et 4 mois) suivi d'un rappel précoce (à partir de 11 mois) est en cours de validation en France.
- Entre 6 et 11 mois : deux injections à au moins deux mois d'intervalle suivies d'un rappel un an plus tard.
- Entre 12 et 23 mois : une dose.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

2. Dirigé contre sept sérotypes de *Streptococcus pneumoniae*.

Politique vaccinale, recommandations

Pour les enfants de moins de 2 ans

La vaccination de l'ensemble des enfants de moins de 2 ans par le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent est recommandée depuis mai 2006 ; le schéma de vaccination est de trois injections à un mois d'intervalle, la première injection étant administrée à l'âge de 2 mois, et un rappel entre 12 et 15 mois.

Pour les enfants de 24 à 59 mois

La vaccination est recommandée à partir de l'âge de 2 ans 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 ostéoméningée ;
- diabète ;
- candidats à l'implantation cochléaire ou porteurs d'implants cochléaires.

Pour ces enfants, le schéma vaccinal est de deux doses de vaccin conjugué à deux mois d'intervalle, suivies d'une dose de vaccin polysidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué.

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 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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 un essai clinique américain 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 %.

Aux États-Unis, la vaccination des enfants de moins de 2 ans par le vaccin conjugué 7-valent a entraîné une diminution très importante des infections invasives graves à pneumocoque chez les moins de 5 ans, évaluée par les CDC à 75 % quatre ans après son introduction. La vaccination a eu aussi un impact positif sur l'incidence des infections invasives graves à pneumocoque dans les tranches d'âge non vaccinées, en particulier chez les personnes âgées. Ce bénéfice indirect est attribué à une réduction du portage chez les enfants vaccinés par le vaccin conjugué, réduisant le risque d'exposition des personnes non vaccinées.

Une diminution des hospitalisations des moins de 2 ans pour pneumopathie a été mise en évidence après l'introduction de la vaccination aux États-Unis. Enfin, la vaccination a eu un impact positif sur l'incidence des infections invasives graves dues à des pneumocoques de sensibilité diminuée à la pénicilline. Cet impact est lié au fait que les souches de sérotypes couverts par le vaccin sont plus fréquemment résistantes que les souches d'autres sérotypes.

Cette vaccination a aussi entraîné aux États-Unis une faible augmentation des cas dus à des souches de pneumocoques de sérotypes non inclus dans le vaccin. Cette augmentation est restée modérée dans la population générale, mais des augmentations plus importantes venant atténuer l'impact positif du vaccin conjugué 7-valent ont été observées dans certaines populations à haut

risque d'infection à pneumocoque (patients séropositifs pour le VIH, enfants indigènes d'Alaska).

Si l'impact bénéfique du vaccin conjugué 7-valent a été très important aux États-Unis, une surveillance attentive des sérotypes circulants est nécessaire afin de mesurer l'importance de l'effet de remplacement des sérotypes couverts par le vaccin par ceux non couverts.

D'autres vaccins conjugués anti-pneumococciques comportant plus de valences (10, 11, voire 13 valences) sont très avancés dans leur développement. Ils contiennent notamment soit les sérotypes occupant une large place dans les pays en développement tel le type 1, soit des sérotypes émergents dans les pays riches tels les types 3 et 19 A, ou encore les 5 et 7F.

Références

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Le pneumocoque et sa pathologie, 19^e colloque, Paris, 15 mars 2002.**
Méd Mal Infect 2002 ; 32 (suppl. 1) : 1s-86s.
- Bingen E, Levy C, De la Rocque F, *et al.*
Bacterial meningitis in children : a French prospective study.
Clin Infect Dis. 2005 ; 41 : 1059-1063.
- 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, *et al.*
Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children.
Pediatr Infect Dis J 2000 ; 19 : 187-95.
- Centers for Disease Control and Prevention.
Direct and indirect effects of routine vaccination of children with 7-valent pneumococcal conjugate vaccine on incidence of invasive pneumococcal disease, United States, 1998-2003.
MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005 ; 54(36) : 893-7.
- 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, *et al.*
Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.
N Engl J Med 2001 ; 344 : 403-9.
- Eskola J, Black ST, Shinefield H.
Pneumococcal conjugate vaccine.
In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : 589-624.
- Fedson DS, Musher DM.
Pneumococcal Polysaccharide.
In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 4th Ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : 529-588.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA, *et al.*
Efficacy of pneumococcal vaccination in adults.
Arch Intern Med 1994 ; 154 : 2666-77.
- Flannery B, Heffernan RT, Harrison LH, *et al.*
Changes in invasive pneumococcal disease among HIV-infected adults living in the era of childhood pneumococcal immunization.
Ann Intern Med. 2006 ; 144 : 1-9.
- Gaudelus J, Cohen R, Hovart J.
Couverture vaccinale du vaccin pneumococcique heptavalent conjugué en 2007, comparaison avec les années précédentes et les autres vaccins pédiatriques : analyse des carnets de santé.
Médecine et Enfance 2007 ; 27 (6) : 307-10.
- Georges S, Perrocheau A, Laurent E, Lévy-Bruhl D *et al.*
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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2004/34/BEH_34_2004.pdf

- Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG, Martin SW, Edwards KM, Griffin MR.
Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA : a time-series analysis.
Lancet. 2007 ; 369 : 1179-86.
 - Kyaw MH, Lynfield R, Schaffner W, *et al.*
Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant *Streptococcus pneumoniae*.
N Engl J Med. 2006 ; 354 : 1455-63.
 - Lepoutre A, Georges S, Varon E, Lévy-Bruhl D.
Évolution des infections invasives à pneumocoque, France, 2005.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 6 : 37-9.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/6/beh_6_2007.pdf
 - Lepoutre A, Varon E, Georges S, Gutmann L, Lévy-Bruhl D et les microbiologistes du réseau Epibac et du réseau des observatoires régionaux du pneumocoque.
Impact de la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué heptavalent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoque en France. Première analyse des données 2006. Mise en ligne le 18 janvier 2008.
http://www.invs.sante.fr/presse/2008/le_point_sur/vaccination_pneumo_180108/index.html
 - Singleton RJ, Hennessy TW, Bulkow LR, *et al.*
Invasive pneumococcal disease caused by nonvaccine serotypes among Alaska native children with high levels of 7-valent pneumococcal conjugate vaccine coverage.
JAMA. 2007 ; 297 : 1784-1792.
-

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 1/1 000 chez le petit enfant et de 1/75 chez l'adulte, selon le type de virus en cause et les conditions socio-économiques.

La durée d'incubation varie de trois à vingt et un jours. La période la plus contagieuse s'étend de sept à dix 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 procède alors à la confirmation du diagnostic de poliovirus et du typage, puis à une étude intratypique, afin de différencier les souches sauvages neurovirulentes et vaccinales. 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'OMS 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 deux cents 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, sept cas seulement ont été rapportés en 1997 pour l'ensemble de la Région, et vingt-six 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, cent neuf 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.

FIGURE 1

La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2007

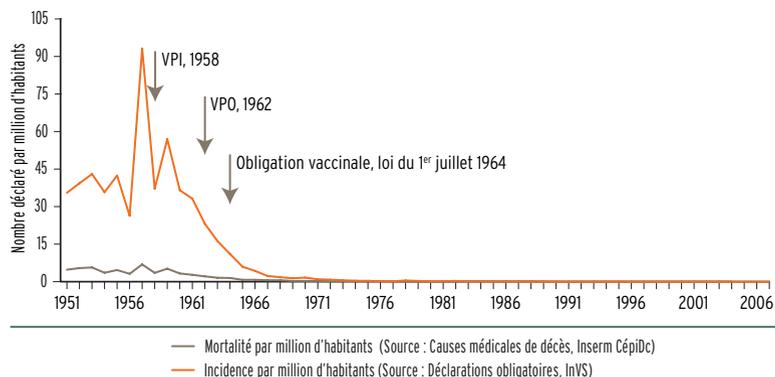
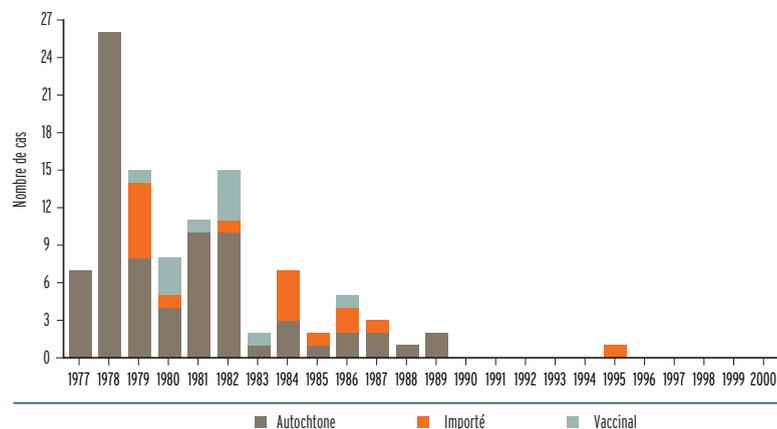


FIGURE 2

Origine des cas de poliomyélite en France, 1977-2000



Source : CNR des entérovirus, Lyon.

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 et de nouveaux laboratoires volontaires. Le RSE est coordonné sur le plan biologique par le CNR et, sur le plan épidémiologique, par l'InVS. Ce réseau, en raison du nombre important de prélèvements analysés à la recherche d'entérovirus (45 000 par an en moyenne), doit permettre de détecter une importation éventuelle de poliovirus, quel que soit le contexte clinique. Aucun poliovirus sauvage n'a été retrouvé, et des poliovirus vaccinaux ont pu être détectés (chez des enfants ou des nourrissons venant ou ayant séjourné dans un pays où se pratique la vaccination *per os*). En 2006, il a permis de mettre en évidence un poliovirus 2, dérivé du poliovirus Sabin, chez un enfant de 11 mois transféré depuis Tunis pour une greffe de moelle (contexte de déficit immunitaire). L'absence de reprise de virulence de la souche a été mise en évidence par le CNR, et confirmée par le Centre européen OMS de la poliomyélite (Institut Robert Koch à Berlin).

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 pour identification du virus et sérotypage. Le résultat est confirmé par le Centre européen OMS de la poliomyélite (Institut Robert Koch à Berlin), auquel toutes les souches de poliovirus sauvages ou vaccinales et les souches recombinantes 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 : Groupement hospitalier Est, Centre de biologie et pathologie, Institut de microbiologie, 59 boulevard Pinel, 69677 Bron cedex.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Le vaccin simple

Le vaccin inactivé contre la poliomyélite (Salk) est commercialisé sous le nom d'Imovax Polio®. Le vaccin contient une dose vaccinante 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 (Sabin) 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 complète figure en Annexe 7.

Mode d'administration, conservation

Le vaccin poliomyélitique inactivé simple est administré de préférence par voie 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 a été introduit dans le calendrier vaccinal français en 1958, et le vaccin oral 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 ou une suspicion de cas 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. 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 distribuées 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, mais qu'il est utilisé par l'OMS dans les campagnes d'éradication de la poliomyélite.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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.

Le vaccin oral, qui n'est plus disponible en France, mais encore utilisé dans de nombreux pays, en particulier en développement, est contre-indiqué dans les situations 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.

Références

- **Éradication de la poliomyélite : la situation en 2005.**
Bull Epidemiol Hebd 2005 ; 39-40 : 197-204.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/39_40/beh_39_40_2005.pdf
- **Le point sur l'élimination de la poliomyélite.**
Bull Epidemiol Hebd 2000 ; 46-47 : 201-11.
http://www.invs.sante.fr/beh/2000/004647/beh_46_47_2000.pdf
- Antona D.
L'éradication des maladies infectieuses : l'exemple de la poliomyélite.
Médecine/Sciences 2002 ; 18 : 55-61.
- Antona D, Lévêque N, Chomel JJ, Dubrou S, Lévy-Bruhl D, Lina B.
Surveillance of enteroviruses in France, 2000-2004.
Eur J Clin Microbiol & Infect Dis 2007 ; 26 (6) : 403-412.
- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/1997/9712/beh_12_1997.pdf
- Guérin N, Delpeyroux F, Rey M.
Poliomyélite.
EMC - Maladies infectieuses 2007 ; 8058A10.
- 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 séro-épidémiologique 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, *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 sauvage*, 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. Depuis 1998, les seuls animaux diagnostiqués positifs en France ont été des chauves-souris (31 entre 1989, date du 1^{er} isolement en France, et 2007) et des animaux importés du Maghreb ou d'Afrique subsaharienne (une chauve-souris en 1999, un chien en 2001, trois chiens, dont l'affaire « Tikki », en 2004 et plus récemment, en 2008, deux épisodes dont un impliquant trois chiens).

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 aérosols, lors d'accidents de laboratoire ou lors d'explorations de grottes infestées de colonies de chiroptères, ont été décrits. En 2008, un cas de ce type, mortel, a été signalé en Guyane. Le tissu nerveux infecté est également infectieux. C'est ainsi qu'ont été rapportés des cas de contamina-

tion 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, la sueur 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

La durée de l'incubation de la rage est de un à trois mois, mais peut se prolonger 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.

Une fois les symptômes déclarés chez les patients, la rage est « toujours » mortelle (même si un unique cas mondial de « guérison » humaine a été obtenu au prix de lourdes séquelles).

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 vingt-huit jours. Par extrapolation, la durée légale d'observation pour tous les animaux autres que les chiens et les chats est de vingt-huit 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, UPRE Dynamique des Lyssavirus et adaptation à l'hôte, 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®). La décision éventuelle d'associer des immunoglobulines spécifiques à la vaccination est du ressort du centre de vaccination antirabique.

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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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

1. http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf

lors du 8^e rapport du Comité OMS d'experts de la rage et de la consultation d'experts sur la rage de 2005 [tableau I]'. 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.

- *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, adrénaline 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, gardes-chasse, personnel des municipalités (pompiers, policiers...), animaliers, taxidermistes, spéléologues, personnel de la Société protectrice 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 anamnestic, 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, gardes-chasse, personnel des municipalités (pompiers, policiers...), animaliers, taxidermistes, spéléologues, personnel de la 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 pourra être prescrite en fonction du type de lésion et du contexte de la morsure.

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. Seuls les centres antirabiques peuvent initier la vaccination, les antennes ne prenant en charge que la suite de la vaccination.
- Le **tableau I** résume la conduite à tenir.

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	- Contact ou alimentation de l'animal - Léchage sur peau intacte	- Aucun, si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	- Peau découverte mordillée - Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement	- 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	- Léchage sur peau érodée - Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé la peau - Contamination des muqueuses par la salive (léchage)	- 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.

Sources : Comité OMS d'experts de la rage, Série de rapports techniques 1992 ; 824 : 61 et WHO expert consultation on rabies. First report. WHO Technical Report 2005 ; 931. http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf

Références

- **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 : 151-2.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- **Comité OMS d'experts de la rage.**
Série de rapports techniques 1992 ; 824 : 61.
- WHO.
Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans.
Geneva : World Health Organization, 2002.
http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf
- **Rapport du groupe de travail du Conseil supérieur d'hygiène publique de France. Recommandations relatives à la vaccination anti-rabique préventive, au traitement postexposition, 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>
- **Recommandations sanitaires aux voyageurs 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.pdf
- **Vaccinations et milieu de travail.**
Paris : Docis, 1998.

- **WHO expert consultation on rabies. First report.**
Geneva: World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report, Series No. 931.)
http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf.
- Aubry P, Rotivel Y.
Rage.
EMC 2001 ; 8065C10 : 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.
- 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.
- Gautret P, Schwartz E, Shaw M, *et al.*
Animal-associated injuries and related diseases among returned travellers : a review of the GeoSentinel Surveillance Network.
Vaccine 2007 ;25 (14) : 2656-63.
- 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.
- 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 le rotavirus

Le rotavirus est un agent universel des gastro-entérites aiguës chez le nourrisson et l'enfant de moins de 5 ans dans le monde, à l'origine de 111 millions d'épisodes infectieux annuels. Dans les pays en voie de développement, la gastro-entérite à rotavirus est la principale cause de mortalité infantile, responsable de plus d'un demi-million de morts par an, chez les enfants de moins de 5 ans. Aux États-Unis, le nombre d'épisodes annuel est estimé à 2,7 millions, dont 55 000 à 70 000 hospitalisations et 20 à 60 décès par an. En Europe, le poids annuel de la maladie a été estimé à 2,8 millions d'épisodes, 87 000 hospitalisations et 231 décès.

En France, l'infection à rotavirus serait responsable chaque année de 182 000 épisodes de diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 3 ans, dont 97 000 diarrhées sévères. L'estimation du nombre annuel de décès liés à ces infections varie de 7 à 20, soit une moyenne de 13 à 14 décès par an. Ces infections à rotavirus seraient à l'origine de 138 000 consultations/an, le nombre d'hospitalisations lié à ces infections est estimé à 18 000 et le nombre de décès à 13. Le coût annuel de l'infection est estimé à 26 millions d'euros pour le système de santé.

Le rotavirus représente à lui seul 30 à 40 % des causes des diarrhées aiguës infectieuses de l'enfant.

Le rotavirus est isolé principalement pendant la période hivernale, où son taux d'isolement atteint jusqu'à 50 %. La gastro-entérite aiguë se voit avant tout chez les enfants jeunes, de moins de 2 ans, avec un pic maximum de fréquence entre 6 et 12 mois.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Le rotavirus infecte quasiment tous les enfants avant l'âge de 2 ans, quels que soient leur origine ethnique, le niveau socio-économique de leur entourage ou les conditions sanitaires du pays. Les manifestations cliniques de l'infection varient en fonction de l'âge du sujet et de l'exposition antérieure au virus.

Chez le nouveau-né et le nourrisson âgé de moins de 3 mois

L'expression clinique de l'infection chez le nouveau-né et le prématuré diffère de celle du nourrisson par la rareté de la diarrhée et de la déshydratation, la fréquence de la distension abdominale et la survenue plus fréquente d'entérocolites ulcéro-nécrosantes.

En revanche, l'infection du jeune nourrisson âgé de 1 à 3 mois est a- ou pauci-symptomatique.

Chez le nourrisson à partir de 3 mois et l'enfant

Bien que le rotavirus puisse infecter le nouveau-né et l'adulte, c'est le nourrisson de 6 mois à 2 ans qui représente la cible principale du virus. Presque tous les enfants sont infectés au moins une fois avant l'âge de 2 ans. L'infection est asymptomatique dans près de 50 % des cas. La majorité des formes sévères surviennent au cours de la primo-infection et l'expression clinique de la maladie diminue au cours des réinfections.

En France, près d'un enfant sur deux est nourri au lait de vache et ne bénéficie donc pas de la protection contre l'infection à rotavirus conférée par l'allaitement maternel.

La période d'incubation est d'un à trois jours. Pendant cette période, l'excrétion du virus est précoce, elle précède les premiers symptômes et dure en moyenne quatre jours. Chez l'enfant sain, l'excrétion virale se prolonge après la disparition des symptômes parfois plus d'un mois et proportionnellement à la gravité de la maladie.

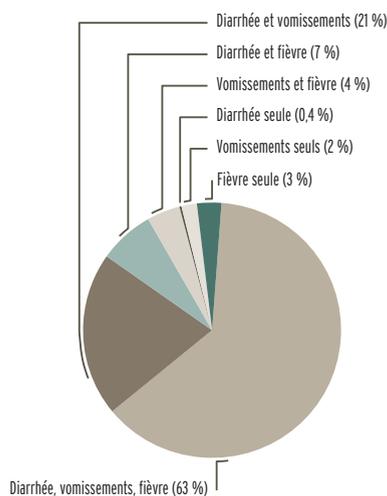
L'infection peut être asymptomatique, mais se manifeste le plus souvent par une gastro-entérite aiguë. Le début est souvent brutal. Le tableau associe à des degrés divers une diarrhée, des vomissements et de la fièvre **[figure 1]**. Le tableau peut aussi comprendre des douleurs abdominales, une asthénie ou des malaises. La maladie est généralement modérée, ce qui permet une prise en charge ambulatoire de la majorité des cas.

Environ un enfant infecté sur cinquante développera une maladie sévère compliquée d'une déshydratation aiguë qui nécessitera une prise en charge en milieu hospitalier. Chez l'enfant hospitalisé pour déshydratation, la fièvre et les vomissements persistent deux à trois jours et la diarrhée, quatre jours en moyenne. La durée moyenne de l'hospitalisation pour gastro-entérite aiguë est d'environ quatre jours.

Dans certains cas de diarrhée sévère, les selles sont si liquides et si fréquentes

FIGURE 1

Présentation clinique de l'infection chez l'enfant hospitalisé



Source : Staat, 2002.

que la gastro-entérite à rotavirus ressemble au choléra et peut rapidement conduire à une déshydratation grave, voire au décès de l'enfant.

L'infection sévère à rotavirus peut aussi mimer une infection bactérienne lorsque le tableau clinique comporte des signes de choc septique (fièvre élevée, frissons, choc hémodynamique).

Cependant, dans la majorité des cas, la guérison survient spontanément en quatre à sept jours. Chez le nourrisson eutrophique, les fonctions digestives redeviennent habituellement normales en quatre à cinq jours. Le traitement est essentiellement symptomatique et repose avant tout sur les solutés de réhydratation orale (SRO) administrés précocement pour traiter la déshydratation et en prévenir les formes sévères.

Rappel épidémiologique et surveillance

L'incidence élevée des infections à rotavirus s'explique par sa haute contagiosité. La principale voie de transmission admise pour le rotavirus est la voie féco-orale directe ou indirecte par le biais de l'eau, des aliments ou de surfaces contaminées.

Des taux élevés de portage asymptomatique ont été rapportés chez l'enfant. Le virus est porté en moyenne pendant quatre jours, mais une excrétion virale de plus de dix jours est habituelle. Un enfant infecté par le rotavirus excrète 100 milliards de particules virales par gramme de selles. La dose infestante

est faible : l'ingestion de 10 particules virales suffit à déclencher une infection. La transmission du rotavirus est facilitée dans les crèches et les collectivités de petits enfants : le rotavirus est retrouvé au niveau des couches, des jouets, des paillasses et dans les zones de préparation des repas des enfants. Ce virus peut en effet survivre de plusieurs jours à plusieurs semaines sur les surfaces et reste viable sur les mains pendant au moins quatre heures.

Le contact avec les mains est donc le principal mode de contamination. Le lavage des mains et le nettoyage des surfaces doivent être effectués avec des produits efficaces (pour les mains : solutés hydro-alcooliques ; pour les surfaces : produits détergents-désinfectants adaptés).

Au total, le portage présymptomatique, la longue durée d'excrétion du virus dans les selles, la résistance dans le milieu extérieur et la grande fréquence des infections inapparentes sont des facteurs importants facilitant la propagation du virus.

Des enquêtes hospitalières françaises permettent d'évaluer la fréquence du rotavirus dans les gastro-entérites aiguës de l'enfant hospitalisé. Dans l'étude prospective effectuée sur quatre ans, de 1997 à 2000, à l'hôpital Saint-Vincent-de-Paul, sur 725 enfants admis pour GEA communautaires dont 706 (97,5 %) ont eu une recherche étiologique, un rotavirus a été à l'origine de la diarrhée dans 359 cas (50,89 %).

Dans l'étude rétrospective effectuée à l'hôpital Trousseau entre le 1^{er} octobre 1998 et le 31 mars 2001, le rotavirus est identifié dans 22,4 % des prélèvements des patients hospitalisés. Le rotavirus est isolé principalement pendant l'épidémie d'hiver, où son taux d'isolement atteint 50 à 70 % au pic de l'épidémie.

L'épidémie d'infections à rotavirus, en période hivernale survient de façon synchrone avec celle des bronchiolites à VRS (virus respiratoire syncytial) et génère une surcharge hospitalière aggravée par l'éclosion concomitante d'infections nosocomiales à rotavirus dont l'incidence, en France, se situe entre 5 % et 20 % des hospitalisations pédiatriques pour gastro-entérites aiguës. Ces infections nosocomiales sont responsables d'un allongement non négligeable de la durée de séjour des enfants hospitalisés, d'un nombre important de réadmissions et surtout d'un important surcoût hospitalier.

Parmi les facteurs de risque répertoriés figurent le jeune âge de l'enfant en raison d'une immunité non encore acquise, la durée de séjour hospitalier, la densité médicale et paramédicale en cas d'effectif réduit, la chambre commune, les visites, les parents. Pour certains, l'acquisition du virus se ferait très précocement, dès l'admission dans la salle des urgences.

Les sérotypes les plus prévalents sont les G1, G2, G3, G4 associés à P1A[8] et G2 associé à P1B[4] ; selon le CNR, parmi les souches de rotavirus qui circulent en France en 2006-2007, la souche G1P [8] est prédominante (50 % ; 13,3-92,1), suivie de G9 ; P [8] (21,8 % ; 1,8-46,7), de G2P [4] (8,5 % ; 2,6-26,7 %), puis de G3 ; P [8] et de G4P [8].

Critères de déclaration des cas

L'infection à rotavirus ne fait pas l'objet d'une déclaration obligatoire.

Centre de référence

Centre national de référence pour les virus entériques (entérovirus exclus) :
CHU de Dijon, Laboratoire de virologie, 1 boulevard Jeanne d'Arc — BP 1542,
21079 Dijon cedex.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Deux vaccins vivants à rotavirus sont actuellement disponibles en France (AMM en 2006) : Rotarix® (GSK) et Rotateq® (Sanofi Pasteur MSD) pour la prévention de gastro-entérites dues à une infection à rotavirus.

La composition en substances actives par dose est présentée dans le **tableau I**.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le schéma de vaccination et la durée de conservation diffèrent entre les deux vaccins et sont présentés dans le **tableau II**.

Politique vaccinale, recommandations

Dans son avis des 22 septembre et 5 décembre 2006, au vu de l'épidémiologie actuelle, le CSHPF ne recommande pas la vaccination anti-rotavirus systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois. En revanche, il recommande de mettre en œuvre des actions nécessaires à une prise en charge optimale des gastro-entérites aiguës — dont le financement devra être prévu — et qui

TABLEAU I

Composition en substances actives des vaccins rotavirus par dose

	Rotarix®	Rotateq®
Laboratoire pharmaceutique	GSK	Sanofi Pasteur MSD
Composition	Rotavirus humain, souche RIX4414 appartenant au sérotype G1 et au génotype P8	Rotavirus réassortants humain-bovin produits sur cellules Vero contenant les sérotypes G1, G2, G3, G4, P1 [8]
Quantité en antigènes par dose	10 ^{6,0} DIC50 1 dose = 1 ml	G1 : 2,2 x 10 ⁶ UI G2 : 2,8 x 10 ⁶ UI G3 : 2,2 x 10 ⁶ UI G4 : 2,0 x 10 ⁶ UI P1 : 2,3 x 10 ⁶ UI 1 dose = 2 ml
Forme pharmaceutique	Poudre et solvant pour solution buvable	Solution buvable

TABLEAU II

Schéma de vaccination et durée de conservation des deux vaccins

	Rotarix®	Rotateq®
Posologie	2 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. L'intervalle entre les doses doit être au moins de 4 semaines. Les 2 doses de vaccin doivent préférentiellement être administrées avant l'âge de 16 semaines, et les prises doivent être terminées avant l'âge de 24 semaines. Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de Rotarix® de terminer le schéma de vaccination en 2 doses avec Rotarix®.	3 doses. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 6 semaines et au plus tard à l'âge de 12 semaines. L'intervalle entre chaque dose doit être d'au moins 4 semaines. Il est préférable que les 3 doses soient administrées avant l'âge de 20-22 semaines. Les 3 doses doivent être administrées avant l'âge de 26 semaines. Il est recommandé aux nourrissons qui ont reçu une première dose de Rotateq® de continuer de recevoir ce même vaccin pour les doses suivantes.
Durée de conservation	3 ans	2 ans
Précautions de conservation	À conserver entre + 2 °C et + 8 °C.	

pourra être intégrée le cas échéant dans un plan «maladies infectieuses». Il recommande de plus de réévaluer cet avis après deux ans.

Associations vaccinales

Les deux vaccins peuvent être administrés simultanément avec les vaccins monovalents ou combinés suivants :

- vaccin diphtérie-tétanos-coqueluche acellulaire (DTCa) ;
- vaccin conjugué *Haemophilus influenzae* type b (Hib) ;
- vaccin poliomyélitique inactivé (IPV) ;
- vaccin de l'hépatite B (HBV) ;
- et vaccin pneumococcique conjugué.

Le vaccin Rotarix® peut être administré en même temps que le vaccin méningococcique C conjugué.

Effets indésirables

Dans des études cliniques contrôlées contre placebo, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans la semaine suivant la vaccination concernent des réactions temporaires de faible intensité de type fièvre (20 %), diarrhée (17 %) et vomissements (10 %). Cependant, leur incidence n'était pas différente dans le groupe recevant les vaccins anti-rotavirus et dans le groupe placebo.

Au nombre des effets secondaires moins fréquents figurent les douleurs abdominales et éruptions cutanées.

Ces études ne suggèrent pas de risque accru d'invasion intestinale aiguë qui avait été identifié avec Rotashield® ; cependant, en dépit de leur taille

importante, elles demeurent dans l'incapacité d'exclure une élévation de ce risque.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.
- Hypersensibilité suite à une précédente administration de vaccins rotavirus.
- Antécédents d'invagination intestinale.
- Sujets ayant une malformation congénitale non opérée de l'appareil gastro-intestinal pouvant prédisposer à une invagination intestinale.
- Nourrissons ayant une immunodéficience connue ou suspectée. Une infection asymptomatique par le VIH ne devrait pas affecter la tolérance ou l'efficacité de ces vaccins. Cependant, en l'absence de données suffisantes, l'administration de ces vaccins à des nourrissons ayant une infection asymptomatique par le VIH n'est pas recommandée.
- L'administration de ces vaccins doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements.

Efficacité

Dans des études randomisées en double aveugle, l'efficacité vaccinale contre les gastro-entérites sévères à rotavirus a été estimée à 84,7 % [IC95 % 71,7 - 92,4] pour Rotarix® et à 98,0 % [IC95 % 88,3-100] pour Rotateq®. Les critères d'évaluation étant distincts dans les études concernant chacun des deux vaccins, il n'y a pas de comparaison possible.

L'efficacité vaccinale vis-à-vis des hospitalisations dues aux gastro-entérites à rotavirus a été estimée à 85,0 % [IC95 % 69,6 - 93,5] pour Rotarix® et à 95,8 % [IC95 % 90,5 - 98,2] pour Rotateq®.

Dans les essais cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de sérotypes G1P[8], G3P[8] et G9P[8] (Rotarix®), et de sérotypes G1P1 [8], G2P[4], G3P1 [8], G4P1 [8] et G9P1 [8] (Rotateq®).

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladies transmissibles, relatif à la vaccination anti-rotavirus chez les nourrissons de moins de six mois (séances du 22 septembre et du 5 décembre 2006).**
- **EMA, European Public Assessment Report 2006. Rotarix®, Rotateq®.**
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rotarix/rotarix.htm>
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rotateq/rotateq.htm>
- Bon F, Fascia P, Dauvergne M, *et al.*
Prevalence of group A rotavirus, human calicivirus, astrovirus and adenovirus type 40 and 41 infections among children with acute gastroenteritis in Dijon France.
J Clin Microbiol 1999; 37 : 3055-8.
- Block SL, Vesikari T, Goveia MG, *et al.*
Efficacy, immunogenicity, and safety of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine at the end of shelf life.
Pediatrics 2007; 119 (1) : 11-8.
- Fourquet F, Desenclos JC, Maurage C, Baron S.
Le poids médico-économique des gastro-entérites aiguës de l'enfant : l'éclairage du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI).
Arch Pediatr 2003; 10 : 861-868.
- Gleizes O, Desselberger U, Tatochenko V, *et al.*
Nosocomial rotavirus infection in European countries : a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease.
Pediatr Infect Dis J 2006; 25 (1 Suppl) : S12-21.
- Grimprel E, Parez N, Gault E, Garbarg-Chenon A, Bégué P.
La diarrhée aiguë et l'infection à rotavirus chez l'enfant : confrontation des données d'activité des urgences médicales et du laboratoire de microbiologie de l'hôpital Armand Trousseau entre 1998 et 2001.
Arch Pediatr 2001; 8 : 1318-24.
- Melliez H, Levy-Bruhl D, Boelle PY, Dervaux B, Baron S.
Cost and cost-effectiveness of childhood vaccination against rotavirus in France.
Vaccine 2008; 26 : 706-15.
- Moulin F, Marc E, Lorrot M, *et al.*
Hospitalisations pour gastro-entérites aiguës communautaires à rotavirus : une enquête de quatre ans.
Arch Pediatr 2002; 9 : 255-61.
- Parashar UD, Hummelman EG, Bresee JS, Miller MA, Glass RI.
Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children.
Emerg Infect Dis 2003; 9 : 565-72.
- Ruiz-Palacios GM, Perez-Schael I, Velazquez FR, *et al.*
Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.
N Engl J Med 2006; 354 : 11-22.
- Soriano-Gabarro M, Mrukowicz J, Vesikari T, Verstraeten T.
Burden of rotavirus disease in European Union countries.
Pediatr Infect Dis J 2006; 25 (1 Suppl) : S7-S11.
- Staat MA, Azimi PH, Berke T, *et al.*
Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children.
Pediatr Infect Dis J 2002; 21 : 221-7.
- Velazquez FR, Matson DO, Calva JJ, *et al.*
Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections.
N Engl J Med 1996; 335 : 1022-8.
- Vesikari T, Marson DO, Dennehy P, *et al.*
Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine.
N Engl J Med 2006; 354 : 23-33.
- Vesikari T, Giaquinto C, Huppertz HI.
Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe.
Pediatr Infect Dis J 2006; 25 (1 Suppl) : S42-7.

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 et 1 pour 1 000 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.

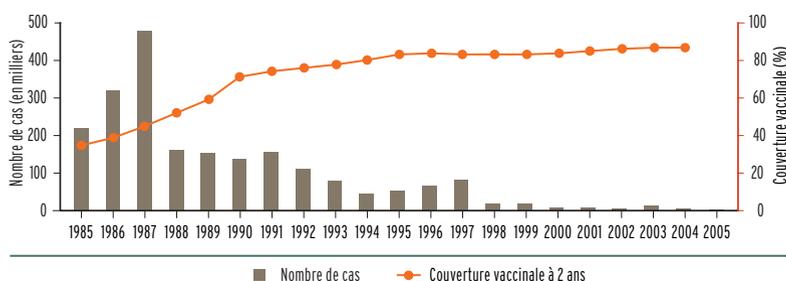
À la suite de la mise en œuvre des campagnes de promotion de la vaccination depuis 1983, la couverture vaccinale à l'âge de 2 ans a progressé régulièrement, mais stagne depuis la fin des années quatre-vingt-dix aux alentours de 85 %, avec d'importantes disparités régionales. Les données fournies par la Drees font état, pour l'année 2004, d'une couverture de 87 % pour la France métropolitaine, avec des écarts entre départements allant de 67 % 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 2002-2003 était de 93 % pour la première dose et 28 % pour la deuxième dose.

La couverture mesurée auprès des élèves de CM2 en 2001-2002 était de 94 % pour la première dose et de 57 % pour la deuxième dose, et celle mesurée auprès des élèves de troisième en 2003-2004 était de 94 % pour la première dose et de 66 % pour la deuxième dose. Ces données sont en faveur d'un rattrapage important après l'âge de 6 ans 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 2005, l'extrapolation au niveau national faite à partir des huit cas vus par les médecins du réseau conduit à estimer à 4 100 le nombre de cas de rougeole clinique survenus en France (IC95 % 1 100-7 100). 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.

FIGURE 1

Évolution de l'incidence de la rougeole clinique en France et de la couverture vaccinale à 24 mois (1985-2005)



Source : réseau Sentinelles - Inserm U707, 1985-2005 ; données Drees.

En 2006, un seul cas a été rapporté par les médecins du réseau. En raison des limites de la sensibilité de ce système de surveillance, l'incidence annuelle n'a pas été estimée pour 2006. Les données du réseau Sentinelles avaient montré que 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.

Depuis mi-2005, la rougeole est réinscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire. Entre juillet 2005 et juin 2007, quatre-vingt-six cas de rougeole ont été notifiés à l'InVS dont trente-neuf (45 %) ont été confirmés biologiquement. Parmi les quatre-vingt-six cas, trente-trois (38 %) étaient âgés de 10 ans et plus.

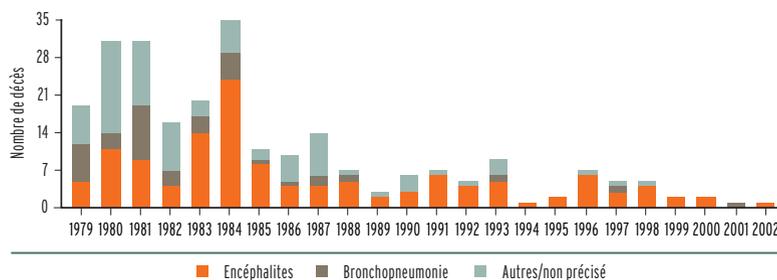
La fréquence des complications et la létalité augmentent avec l'âge de survenue de la maladie. Le déplacement de la maladie vers des âges plus élevés est dû aux niveaux insuffisants de couverture vaccinale obtenus au cours des dix dernières années, qui ont permis la constitution d'un groupe très important 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.

Jusqu'en 1988, le nombre de décès annuels dus à la rougeole était entre quinze et trente et, depuis, il est à moins de dix voire moins de cinq à la fin des années quatre-vingt-dix. Les causes principales de décès rapportées sont les encéphalites, ce qui peut refléter l'âge plus avancé des cas ainsi qu'une meilleure prise en charge des autres complications notamment pulmonaires [figure 2].

Le réseau Renaroug, actif jusqu'en 1996 (laboratoires de virologie hospitaliers, RNSP), a montré que la vaccination a eu également un impact sur le nombre de panencéphalites subaiguës sclérosantes (PESS). Leur nombre est passé de vingt-cinq en 1980 à trois en 1996. Au cours de la même période, le nombre d'encéphalites aiguës recensées a également beaucoup diminué, passant de vingt à trente cas au début des années quatre-vingt à moins de cinq cas en 1995-1996.

FIGURE 2

Données de mortalité rougeole en France, 1979-2002



Source : Inserm CépiDC.

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 sériques 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 être détectés jusqu'à soixante 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 trois et vingt-huit 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 (dix à vingt 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, d'urine ou d'écouvillonnage rhinopharyngé. Il a été montré que l'ARN viral pouvait être détecté dans la salive, sur frottis de gorge et dans les urines, de cinq jours avant le début de l'éruption jusqu'à douze 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 sept à dix-huit jours avant le début de l'éruption avec un cas confirmé.

Centres de référence

- Centre national de référence du virus de la rougeole : Inserm U758-ENS Lyon, 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.

1. En l'absence de vaccination récente.

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 *La vaccination triple contre la rougeole, les oreillons et la rubéole*). Trois vaccins trivalents sont actuellement sur le marché en France : le vaccin M-M-R Vax Pro®, qui contient la souche Edmonston Enders, qui a remplacé le vaccin ROR Vax®, qui contient la souche Edmonston 749 D, et le vaccin Priorix®, qui contient la souche Schwarz.

Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, possèdent depuis peu ou sont en cours de procédure pour l'obtention d'une AMM européenne. Le schéma vaccinal comporte deux doses espacées d'au moins un mois, idéalement de trois mois.

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 16 ans en 2008) ; les personnes nées entre 1980 et 1991 (âgées de 17 à 28 ans en 2008) devraient recevoir 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 ».

La vaccination rougeole-oreillons-rubéole est aussi recommandée auprès de certains groupes à risque :

- **Les nourrissons gardés en collectivité** seront 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 contre la rougeole a été utilisé, l'enfant recevra alors les deux injections de vaccin triple nécessaires pour une immunité efficace contre la rubéole et surtout les oreillons.
- **Les personnes de plus de 28 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, recevront une dose de vaccin triple.
- **Les voyageurs nés avant 1980 non vaccinés et sans antécédents de rougeole** recevront 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 seulement 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 29 à 43 ans en 2008), 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 17 à 28 ans en 2008) 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 contage. 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 1 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 (1 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 1 cas pour 1 000).

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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).

L'utilisation des vaccins ROR Vax® et Priorix® est déconseillée pendant la grossesse. En revanche, M-M-R Vax Pro® (AMM européenne) ne doit pas être administré aux femmes enceintes ; de plus, la grossesse doit être évitée dans les trois mois suivant la vaccination.

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.

Efficacité

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.

Références

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Épidémiologie des maladies infectieuses en France. Situation en 1996 et tendances évolutives récentes.**
BEA, décembre 1997.
- **Epidemiology and prevention of vaccine - preventable diseases.**
11th Ed. Atlanta : CDC The Pink Book, February 2007.
- **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.
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/rougeole/default.htm>
- **Surveillance épidémiologique du réseau Sentinelles, janvier-décembre 2005.**
<http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb>
- Antona D, Fonteneau L, Lévy-Bruhl D, *et al.*
Couverture vaccinale des enfants et des adolescents en France : résultats des enquêtes menées en milieu scolaire (2001-2004).
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 6 : 45-49.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- 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.
- Parent du Chatelet I, Waku-Kouomou D, Freymuth F, Maine C, Levy-Bruhl D.
La rougeole en France : bilan de 24 mois de surveillance par la déclaration obligatoire, juillet 2005-juin 2007.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 51-52 : 445-9.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
- Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, *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.

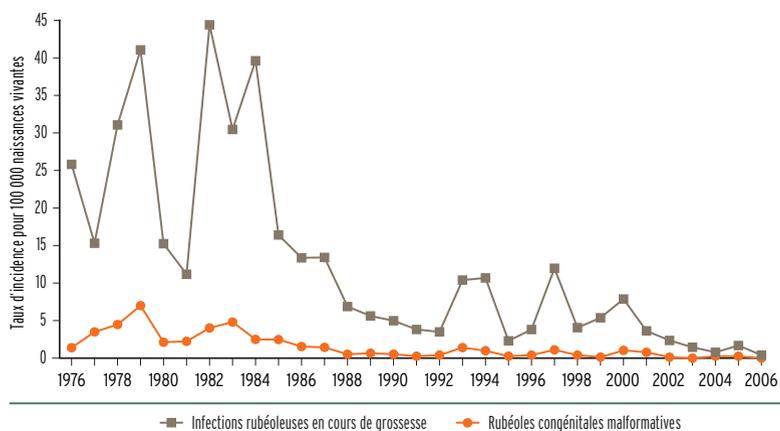
La sévérité de la rubéole congénitale, ainsi que les handicaps qu'elle engendre, justifient la vaccination généralisée contre la rubéole.

Rappel épidémiologique

La rubéole se transmet surtout par voie aérienne respiratoire : la transmission exige un contact répété et/ou prolongé. La contagiosité commence sept jours avant l'éruption et se prolonge quatorze jours après le début de celle-ci. La contagiosité est maximale cinq jours avant et six 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, 1976-2006


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).

Cependant, 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 (85 % à l'âge de 2 ans en 2001 et 93 % à l'âge de 6 ans en 2002-2003, données Drees), qui laisse persister une proportion non négligeable de réceptifs à l'origine d'épidémies périodiques.

Entre 2001 et 2005, un total de 101 infections rubéoleuses maternelles a été recensé, parmi lesquelles 17 sont survenues chez des femmes enceintes de moins de 20 ans. En 2005, le taux d'infections maternelles était de 2,1 pour 100 000 naissances vivantes et celui observé chez les femmes de moins de 20 ans était de 13,3 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'incidence 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.

Les infections rubéoleuses survenues entre 2001 et 2005 chez des femmes enceintes ont conduit à la naissance de 13 enfants atteints d'un syndrome de rubéole congénitale. En 2004-2005, le taux d'incidence de la rubéole congénitale malformative était de 0,26 cas/100 000 naissances vivantes, mais nul en 2006.

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 contact, 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) et avoir des conséquences médico-légales.

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® remplacé par M-M-R Vax Pro®, et Priorix®.

Les vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, possèdent depuis peu ou sont en cours de procédure pour l'obtention d'une AMM européenne et dont le schéma vaccinal comporte deux doses espacées d'au moins un mois, idéalement de trois mois.

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 :

- élimination de la rubéole endémique (non retenu par le plan français) ;
- prévention de la rubéole congénitale (< 1 cas de syndrome de rubéole congénitale pour 100 000 naissances vivantes, déjà atteint par la France, qui s'est fixé comme objectif l'élimination).

L'échéance, initialement fixée en 2000, a été repoussée en 2010. Pour atteindre ces objectifs, 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 l'âge de 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 16 ans en 2008) 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 17 à 28 ans en 2008¹.

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.

Le calendrier vaccinal français inclut également **un rattrapage pour les femmes en âge de procréer nées avant 1980 (âgées de plus de 28 ans)**. 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 pré-nuptiale. **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.

Si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner.

Il n'y a pas lieu de vacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

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.

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

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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Les vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole 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).

L'utilisation des vaccins Rudivax[®], ROR Vax[®] et Priorix[®] est déconseillée pendant la grossesse. M-M-R Vax Pro[®] (AMM européenne) ne doit pas être administré aux femmes enceintes ; de plus, la grossesse doit être évitée dans les trois mois suivant la vaccination.

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.

L'évaluation de plus de mille grossesses exposées (dans les trois mois précédant ou suivant la conception) ne trouve aucun cas de rubéole congénitale lié à la vaccination, en particulier chez les femmes séronégatives. Chez quelques enfants, on a pu mettre en évidence une transmission de la souche vaccinale et éventuellement une séroconversion fœtale constituant une infection infraclinique, mais il n'est retrouvé aucun tableau malformatif correspondant au syndrome de rubéole congénitale ni aucune atteinte neurosensorielle à distance de la naissance. 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.

Efficacité

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.

Références

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.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. *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 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 toxoplasmose maternofoetales.
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 Santé 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, et les biologistes du réseau Renarub.
La rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né en France métropolitaine en 2004 et 2005 : les données du réseau Renarub.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 20 : 169-171.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/20/beh_20_2007.pdf
- Parent du Châtelet I, Bouraoui L, Grangeot-Keros L, Six C, Levy-Bruhl D.
Bilan de 10 années de surveillance des infections rubéoleuses durant la grossesse à travers le réseau de laboratoires Renarub en France métropolitaine, 1997-2006.
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 14-15 : 102-6.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/14_15/beh_14_15_2008.pdf
- 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 et annexes.

La vaccination triple contre la rougeole, les oreillons et la 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.

Caractéristiques des vaccins

Trois vaccins triples sont disponibles :

- Le vaccin M-M-R Vax Pro®, composé des trois souches suivantes :
 - rougeole : souche Edmonston Enders ;
 - rubéole : souche Wistar 27/3 ;
 - oreillons : souche Jeryl Lynn (au minimum 12,5 x 10³ DICC 50), qui contient de l'albumine recombinante et qui est appelé à remplacer le précédent.
 - 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.
 - Le vaccin ROR Vax®, composé des trois souches suivantes :
 - rougeole : souche Edmonston 749 D ;
 - rubéole : souche Wistar RA 27/3 ;
 - oreillons : souche Jeryl Lynn (5000 DICT50) et qui contient de l'albumine humaine. Ce vaccin n'est plus disponible en France.
- Ces vaccins permettent de disposer d'une souche de vaccin contre les oreillons mieux tolérée que la souche Urabe, responsable de réactions méningées.

Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, possèdent depuis peu ou sont en cours de procédure pour l'obtention d'une AMM européenne.

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 la 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 ans 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 l'âge de 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 l'âge de 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 16 ans en 2008) 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 17 à 28 ans en 2008) 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 que, en 2008, deux doses de vaccin triple sont recommandées pour les enfants âgés de 1 à 16 ans et une dose de vaccin triple pour ceux âgés de 17 à 28 ans.

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** seront 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 contre la rougeole a été utilisé, le nourrisson recevra alors deux injections de vaccin trivalent nécessaires pour une immunité efficace contre la rubéole et surtout les oreillons.

■ **Les personnes de plus de 28 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, recevront une dose de vaccin trivalent.

■ **Les voyageurs nés avant 1980 non vaccinés et sans antécédents de rougeole** recevront 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*).

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 % avec une dose et 80 % avec deux doses de vaccin 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®, du M-M-R Vax Pro® 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.

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) entre six et douze jours après la vaccination.

Le risque d'un purpura thrombocytopénique 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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 mères infectées 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).

L'utilisation des vaccins ROR Vax® et Priorix® est déconseillée pendant la grossesse. En revanche, M-M-R Vax Pro® (AMM européenne) ne doit pas être administré aux femmes enceintes ; de plus, la grossesse doit être évitée dans les trois mois suivant la vaccination.

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.

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.

Références

- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.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.
- **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, *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, *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.
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.
http://www.invs.sante.fr/beh/1997/9729/beh_29_1997.pdf
- Lévy-Bruhl D, Pebody R, Veldhuijzen I, *et al.*
Réseau européen de surveillance épidémiologique ESEN, une comparaison des programmes de vaccination ROR.
Bull Epidemiol Hebd 1999 ; 3 : 9-11.
http://www.invs.sante.fr/beh/1999/9903/beh_03_1999.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>
- 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, *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 toxi-infection aiguë grave, non contagieuse, souvent mortelle, due à une neurotoxine extrêmement puissante produite 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, ainsi la seule prévention possible est la vaccination avec une politique de rappels bien conduite.

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 2002, 17 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, 25 en 2004 et 17 en 2005). 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. L'adolescent a pu bénéficier d'une primovaccination (contrairement à sa fratrie, pour laquelle les parents ont maintenu leur opposition à la vaccination), mais s'il ne bénéficie pas de rappels ultérieurs l'immunité obtenue sera limitée dans le temps, et il sera de nouveau réceptif. 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'avait développé aucune immunité liée à sa 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 2005.

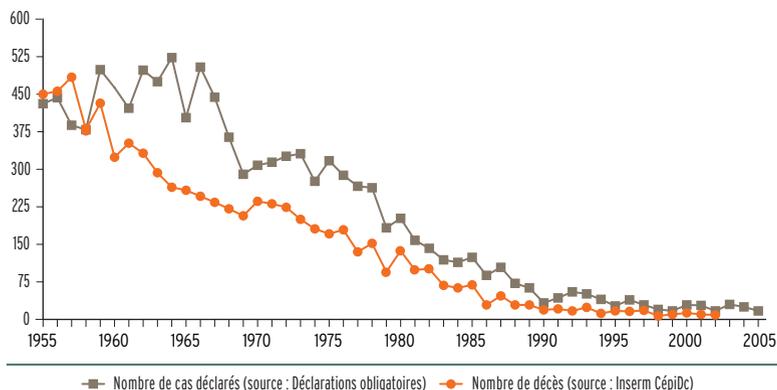
Compte tenu de la disponibilité depuis plus de cinquante ans d'un vaccin d'une innocuité et d'une efficacité parfaites, on ne devrait plus voir de tétanos en France.

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 2005 : 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 monovalent 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 au moins 40 UI.

– 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 (mais aussi de plaies chroniques), le tableau I 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

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

* Mise à jour de la vaccination selon le calendrier vaccinal, qui peut demander un vaccin contenant une association de vaccin incluant, outre l'anatoxine tétanique, les composantes diphtérie, poliomyélite et éventuellement coqueluche.

Source : *Revue du praticien* 2007 ; 57.

modéré est un effet indésirable peu courant qui se manifeste habituellement 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 centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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 inter-

nationales. 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'antitoxine 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. Une étude récente (Amanna) suggère que la durée de protection pourrait être beaucoup plus longue (demi-vie des anticorps tétaniques de 11 ans).

Références

- InVS.
Maladies à déclaration obligatoire : le tétanos.
<http://www.invs.sante.fr/surveillance/tetanos/default.htm>
- Amanna IJ, Carlson NE, Slifka MK.
Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens.
N Engl J Med 2007 ; 357 (19) :1905-15.
- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2002/40/beh_40_2002.pdf
- Antona D.
Le tétanos en France en 2002-2004.
Bull Epidemiol Hebd 2006 ; 7 : 53-5.
http://www.invs.sante.fr/beh/2006/07/beh_07_2006.pdf
- Antona D, Renault A.
Prévention du tétanos.
Rev Prat 2007; 57 (2) : 211-216.

La vaccination par le BCG et les tests tuberculitiques

La lutte contre la tuberculose est fondée sur le dépistage et le diagnostic précoce des cas, en particulier contagieux, la prise en charge des malades avec notamment un traitement adapté et mené jusqu'à son terme, les enquêtes autour des cas à la recherche d'infections secondaires et du cas source, et la vaccination par le BCG. Celle-ci a pour but principal de protéger les jeunes enfants des formes graves de 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 2007¹. Tout cas de tuberculose, maladie confirmée ou probable², doit être déclarée à la Ddass ; depuis 2003, 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

1. Voir le site Internet de l'InVS : <http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm>.

2. Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* prouvée par la culture.

Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

s'est poursuivie en 1993. Les conditions de vie de certains groupes de population, 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 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 2006, le taux d'incidence globale a été stable (11,5-8,5 pour 100 000). Mais une tendance à la hausse est observée depuis 1998 pour les populations de nationalité étrangère. L'Île-de-France reste la région la plus touchée, avec un taux d'incidence de 17,3 cas pour 100 000 habitants en 2006, ainsi que la Guyane (27,3 cas pour 100 000). 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 (5,2 pour 100 000 personnes de nationalité française et 38,9 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.

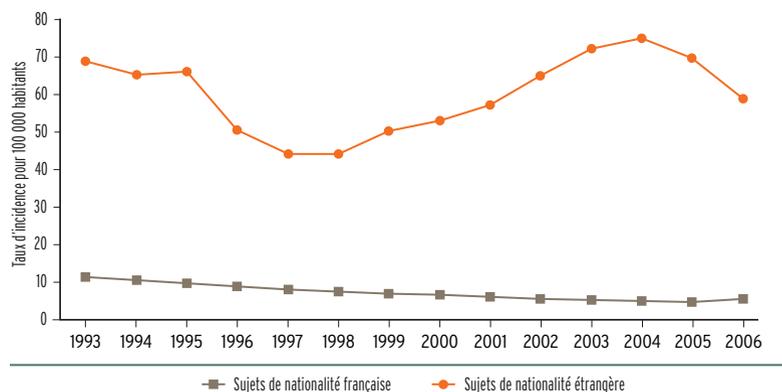
VACCINATION PAR LE BCG

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

FIGURE 1

Incidence de la tuberculose selon la nationalité,
France métropolitaine, 1993-2006



Source : DO.

dans ses méthodes et conditions de culture. Il en résulte cependant de grandes variations dans les caractéristiques des vaccins du marché actuel.

Depuis janvier 2006, le seul vaccin BCG distribué en France est le vaccin BCG SSI® (Staten Serum Institute de Copenhague) pour usage intradermique.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin se présente en flacon multidose contenant une poudre lyophilisée, à reconstituer avec 1 ml de solvant. Ce flacon peut servir pour une ou plusieurs injections en tenant compte des pertes obligatoires dues à la manipulation (remplissage de la seringue, purge de l'air, etc.) et de la durée limitée – quatre heures maximum de conservation au froid – du vaccin reconstitué. 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 à l'aide d'une seringue de 1 ml graduée au centième de ml et munie, au mieux, d'une aiguille de 26G/0,45 mm × 10 mm à biseau court, spéciale pour injections intradermiques, qui sera fournie avec le vaccin dès 2008.

- Chez l'enfant de plus de 1 an et les adultes, le volume à injecter est de 0,1 ml.
- Chez le nourrisson jusqu'à 1 an, le volume de vaccin à injecter est de 0,05 ml.

On utilise bien entendu une seringue et une aiguille stériles différentes pour chaque injection.

Le site d'injection recommandé est la partie postéro-externe du bras, à l'union des tiers moyen et supérieur. L'injection intradermique réussie se traduit par l'aspect dit « en peau d'orange ».

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 et l'arrêté du 13 juillet 2004. Le décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 (Annexe II A, deuxième partie) relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG a suspendu l'obligation vaccinale par le BCG pour les enfants et les adolescents. L'avis du CSHPF du 9 mars 2007 y a substitué une recommandation forte de vaccination précoce des enfants à risque élevé de tuberculose, reprise par la circulaire n° DGS/RI1/2007/318 du 14 août 2007 figurant en Annexe II C.

Pour les enfants vivant dans un milieu à risque élevé de tuberculose, la vaccination par le BCG est recommandée dès le premier mois de vie. Les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculique

préalable. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans. L'intradermoréaction à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois, pour éviter de vacciner un enfant qui aurait déjà été infecté par le bacille de la tuberculose ou par une autre mycobactérie (Annexe 11 D). Cette vaccination ne s'applique qu'aux personnes ayant une intradermoréaction à la tuberculine négative.

Sont considérés comme enfants à risque élevé de tuberculose (avis du CSHPF du 9 mars 2007), relevant donc de la recommandation forte de vaccination, les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfant vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont :

- le continent africain dans son ensemble ;
- le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient ;
- les pays d'Europe centrale et de l'Est, y compris les pays de l'ex-URSS ;
- dans l'Union européenne Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.

La suspension de l'obligation vaccinale par le BCG ne concerne pas les professionnels soumis à cette obligation (*voir Annexe 11 A, première partie, code de la santé publique, articles R. 3112-1 alinéa C et R. 3122-2, 3, 4 et 5*). Cependant, il n'y a pas lieu de revacciner une personne ayant eu une première vaccination, même en cas d'intradermoréaction à la tuberculine négative (décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG).

La couverture vaccinale chez les enfants de 2 ans était de 84 % en 2004 et de 95 % chez les enfants de 6 ans nés en 1997 (source Drees).

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'évolution normale de la lésion vaccinale consiste en l'apparition d'une papule au site de l'injection, qui disparaîtra au bout de quelques minutes. Dans les trois mois suivant la vaccination, il est habituel de retrouver une induration locale pouvant évoluer vers une ulcération de taille inférieure à 1 cm de diamètre et dont peut sourdre un écoulement pendant quelques semaines. La guérison survient au bout d'un à deux mois. L'application d'un pansement sec n'est pas nécessaire, sauf en cas d'ulcération ou d'écoulement. Les bains et douches pour la toilette sont possibles dès le jour de la vaccination.

Un ganglion satellite, axillaire si la vaccination a été effectuée à l'union tiers moyen-tiers supérieur du bras comme recommandé, peut apparaître.

Parmi les complications locales et loco-régionales, on peut noter une ulcération au site de l'injection de taille supérieure à 1 cm, une adénite de taille supérieure à 1 cm de diamètre, 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.

Parmi les réactions systémiques, des ostéites et des « bécégites infectieuses généralisées » ont été très 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.

Une mise au point sur la prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG a été élaborée, fin 2007, par un groupe d'experts et validée par la Commission d'AMM du 22 novembre 2007, et se trouve sur le site de l'Afssaps (http://afssaps.sante.fr/pdf/10/mise_au_point_bcg.pdf).

Les messages-clés sont les suivants :

- Depuis la disparition effective du Monovax® en décembre 2005, le BCG SSI® intradermique est l'unique vaccin disponible pour protéger contre la tuberculose.
- L'obligation de la vaccination par le BCG pour les enfants et les adolescents est suspendue depuis le décret 2007-1111 du 17 juillet 2007, publié au *Journal officiel* du 19 juillet 2007. La vaccination est désormais recommandée chez les enfants appartenant à des groupes à risque élevé de tuberculose dès le premier mois de vie.
- L'injection intradermique chez le nouveau-né et le nourrisson est difficile et doit être bien maîtrisée. En effet, une erreur technique (injection trop profonde, surdosage) majore le risque d'effets indésirables locaux.
- Une réaction locale avec induration voire une ulcération au site d'injection et/ou une adénopathie satellite de moins de 1 cm sont des réactions vaccinales attendues après une injection intradermique de BCG.

■ En cas d'apparition d'abcès au site d'injection ou d'adénopathie, il faut rappeler aux parents les principes de leur prise en charge qui reposent avant tout sur des mesures éducatives et hygiéniques. En effet, abcès et adénopathies guérissent sans traitement anti-infectieux ni acte chirurgical dans l'immense majorité des cas.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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 mères infectées par le VIH).

Cas particulier des enfants nés de mère VIH séropositive : le passage des anticorps maternels de type IgG à travers le placenta rend ininterprétable la sérologie de l'enfant jusqu'à 16 à 18 mois. Le diagnostic d'infection du nouveau-né avant l'âge de 18 mois peut être fait par les techniques de détection du virus par PCR ADN ou ARN VIH plasmatique. 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 et qu'il fait partie d'un groupe à risque élevé de tuberculose, le BCG peut être normalement appliqué.

■ Si l'enfant est infecté, le vaccin BCG est contre-indiqué quel que soit l'état de l'enfant, compte tenu du risque potentiel d'infection généralisée par le BCG.

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 ne permet de mesurer son pouvoir protecteur. Il n'y a pas de relation exacte entre la protection et la concentration du vaccin en

unités reviviscibles. L'existence 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.

LES TESTS TUBERCULINIQUES

Les indications des tests tuberculiques

L'intradermoréaction à la tuberculine (IDR) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG. Elle doit être pratiquée (Annexe II B) :

- pour vérifier l'absence de tuberculose infection ou tuberculose maladie avant la primovaccination. Toutefois, les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés sans test préalable ;
- 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 alinéa C et R. 3112-2 du code de la santé publique.

Des tests *in vitro*, alternatifs à l'IDR, ont été récemment mis sur le marché. Il s'agit de la détection de production d'interféron en présence d'antigènes mycobactériens (Quantiféron-TB Gold ® et T-spot TB ®). Ces tests, pour l'utilisation desquels la HAS a émis un avis favorable dans quatre indications en décembre 2006, sont toujours en cours d'évaluation et ne sont pas inscrits à la nomenclature en 2007. La HAS n'avait pas recommandé l'utilisation de ces tests chez les enfants.

La technique des tests tuberculiques

L'intradermoréaction 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 est présentée 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 0,4 à 0,5 mm de diamètre et de 10 mm de long, 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 considérée comme positive si le diamètre d'induration est égal ou supérieur à 5 mm.

Toute positivité de l'IDR chez un enfant non vacciné ou toute augmentation d'au moins 10 mm du diamètre de l'induration par rapport à une IDR antérieure chez un enfant non vacciné 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. Si, pour les enfants à faible risque d'exposition au bacille tuberculeux, la balance entre les bénéfices et les risques a été jugée défavorable à la vaccination, celle des enfants à risque élevé reste une priorité de santé publique. Le décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG a suspendu l'obligation vaccinale par le BCG pour les enfants et les adolescents. L'avis du CSHPF du 9 mars 2007 y a substitué une recommandation forte de vaccination précoce des enfants à risque élevé de tuberculose. Il importe de veiller au maintien d'une couverture vaccinale élevée dans cette population afin d'éviter une augmentation significative de l'incidence de la tuberculose pédiatrique ainsi que des formes graves de tuberculose de l'enfant. La circulaire DGS/RI1/2007/318 du 14 août 2007 (Annexe 11 C) rappelle ces éléments.

La technique par voie intradermique, tant pour la vaccination que pour les contrôles tuberculitiques, 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 précise les mesures d'information générale et d'incitation à la formation des professionnels proposées pour que cette technique soit correctement réalisée.

Références

- **Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques.**
(Voir Annexe 11 B.)
- **Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (section maladies transmissibles) du 9 mars 2007 relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents.**
(Voir Annexe 11 D.)
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 31-32 : 282-4.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf
- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Circulaire DGS/R11/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG des enfants et des adolescents.**
(Voir Annexe 11 C.)
- **Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG.**
(Voir Annexe 11A deuxième partie.)
<http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SJSP0758127D>
- **Impact épidémiologique d'une modification de la politique de vaccination par le BCG en France.**
In : *Revue de la littérature et analyse des données disponibles*. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, juillet 2001.
- Antoine D, Che D.
Les cas de tuberculose déclarés en France en 2005.
Bull Epidemiol Hebd 2007 ; 11 : 85-9.
http://www.invs.sante.fr/beh/2007/11/beh_11_2007.pdf
- Antoine D, Che D.
Les cas de tuberculose déclarés en France en 2006.
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 10-11 : 69-72.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/10_11/beh_10_11_2008.pdf
- 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) : 1 305-18.
- Centre d'expertise collective Inserm.
Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie.
Paris : Inserm, 2004 : 282.
- 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/17_18/beh_17_18_2005.pdf
- Lévy-Bruhl D, Barrault Y, Decludt B, Schwoebel V.
BCG et tests tuberculiniques : évolutions de la politique vaccinale française.
Bull Epidemiol Hebd 2003 ; 10-11 : 61-3.
http://www.invs.sante.fr/beh/2003/10_11/beh_10_11_2003.pdf
- 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.
- Yéni P (dir.).
Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Rapport 2006.
http://www.sante.gouv.fr/htm/actu/yeni_sida/rapport_experts_2006.pdf

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 liée à des 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 mise en évidence de la salmonelle aux hémocultures et/ou à la coproculture ; une sérologie positive n'a qu'une valeur d'orientation.

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 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, Laboratoire des bactéries pathogènes entériques, 25/28 rue du Docteur-Roux, 75724 Paris cedex 15.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Seuls les vaccins contenant un polyoside capsulaire Vi sont disponibles en France :

- le vaccin Typhim Vi®, commercialisé par Sanofi Pasteur MSD SNC ;
- le vaccin Typherix®, commercialisé par GlaxoSmithKline.

Ils sont constitués d'un polyoside 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 polyoside.

Un vaccin combiné, Tyavax® (Sanofi Pasteur MSD SNC), est également

disponible; il associe 25 µg de polyoside 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.

Remarque : une seule injection du vaccin combiné contre la fièvre typhoïde et l'hépatite A 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 sera administrée de préférence six à douze mois voire jusqu'à trente-six mois après une première dose (dans ce cas, on peut utiliser Tyavax® si le risque de typhoïde persiste).

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 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* ». Cette obligation ne concerne que les personnes exposées au risque de contamination (soit essentiellement celles qui manipulent des selles).

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 au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance 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...

Références

■ Calendrier vaccinal 2008.

Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf

■ Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008.

Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 25-26 : 226-36.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh_25_26_2008.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. C'est une maladie fréquente au coût élevé. Elle peut revêtir des formes graves, essentiellement chez l'adulte et l'immunodéprimé, et peut générer des complications congénitales et néonatales sévères si elle survient au cours de la grossesse.

RAPPEL ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Le réservoir de la varicelle est exclusivement humain. La transmission interhumaine se fait par les vésicules et surtout par la voie oropharyngée. La contagiosité commence 24 à 36 heures avant les vésicules et dure classiquement jusqu'à la phase de dessiccation de celles-ci (six jours à compter du début). Après le contage, on observe deux virémies : la première, entre le quatrième et le sixième jour, succède à la phase initiale de réplication virale au niveau de la porte d'entrée. La deuxième virémie survient plus tardivement, à la suite de la réplication hépatosplénique et pulmonaire ; elle est très importante, dure cinq jours, commence avant l'éruption et se termine 48 heures après celle-ci.

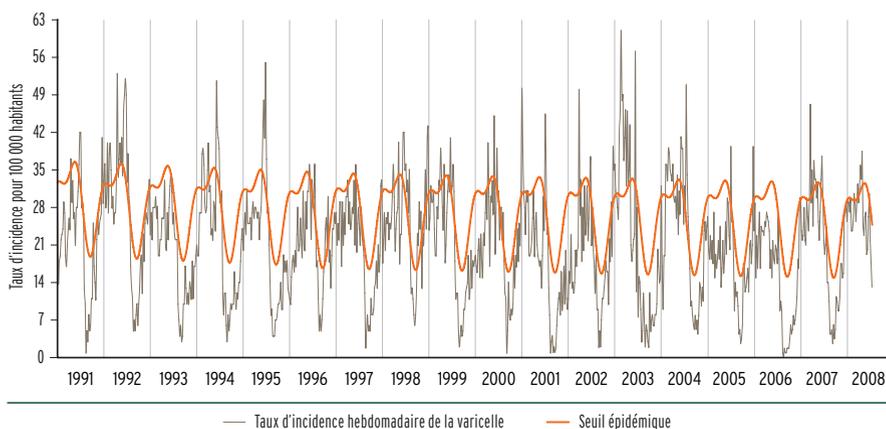
La contagiosité extrême de la maladie explique sa diffusion pendant l'enfance. Plus de 90 % des jeunes adultes sont immunisés. Cependant, dans les pays industrialisés, l'isolement rigoureux et prolongé, souvent de dix à quatorze jours, conduit à limiter la diffusion et à favoriser un certain vieillissement 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 en outre entraîner une recrudescence des zones, la circulation du virus, à l'origine de rappels naturels, entretenant l'immunité vis-à-vis de la maladie. 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-juin 2008



Source : réseau Sentinelles.

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 bactériennes de la peau.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Deux vaccins monovalents 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). Ces vaccins sont indiqués chez le sujet sain à partir de l'âge de 12 mois, avec un schéma vaccinal à deux doses (espacées de quatre à huit semaines ou six à dix semaines selon le vaccin) quel que soit l'âge.

Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, possèdent une AMM européenne. Le schéma vaccinal comporte deux doses espacées d'au moins un mois, idéalement de trois mois.

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

Actuellement, en France, la vaccination n'est pas recommandée en routine. Un taux de couverture vaccinale d'au moins 90 % est en effet nécessaire pour éviter le déplacement de l'âge de la varicelle de l'enfance vers l'âge adulte et l'augmentation de l'incidence des formes plus sévères. Cette perspective ne semble pas réaliste vu la réputation de bénignité de la maladie tant dans l'esprit des médecins que du public.

Dans un premier avis, le CSHPF (19 mars 2004) a recommandé la vaccination :

- **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.

La perspective de mise à disposition de vaccins quadrivalents a fait récemment reconsidérer les recommandations, à la lumière par ailleurs des données récentes de l'expérience américaine.

La Commission de sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique (avis du 7 juillet 2007) a confirmé la non-recommandation de la vaccination universelle des enfants contre la varicelle et notamment déconseillé le remplacement du vaccin rougeole-oreillons-rubéole par le vaccin quadrivalent rougeole-oreillons-rubéole et varicelle. Aux indications de 2004 ont été ajoutées :

- **les adolescents de 12 à 18 ans** n'ayant pas d'antécédents clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;

- **les femmes en âge de procréer**, notamment celles qui ont un projet de grossesse, et n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiquée dans ce cas. La commission spécialisée de Sécurité sanitaire du Haut Conseil de la santé publique rappelle que toute vaccination contre la varicelle chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et que, selon les données de l'AMM, une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin ;

- **les femmes** n'ayant pas d'antécédents cliniques de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) **dans les suites d'une première grossesse**, sous couvert d'une contraception efficace.

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 plasmatisque, 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 cinq à vingt-six 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 systémiques (fièvre, température supérieure ou égale à 38,9 °C, et éruption morbilliforme) ont une fréquence significativement plus élevée avec le vaccin Proquad® que chez ceux ayant reçu l'association du vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole et du vaccin varicelle vivant monovalent. La fièvre et une éruption morbilliforme, apparaissant dans les cinq à douze jours suivant la vaccination, sont d'évolution favorable rapidement, sans séquelle à long terme. En revanche, les effets locaux (douleur, sensibilité, endolorissement au site d'injection) ont été rapportés à une fréquence statistiquement plus basse chez les sujets ayant reçu Proquad®.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

L'AMM des vaccins contre la varicelle est limitée aux sujets sains.

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, leucémies, 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 inférieur 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.

Immunogénicité-Efficacité

Après une dose de Proquad®, les taux de réponse au vaccin étaient de 97,7 % pour la rougeole, 96,3 % à 98,8 % pour les oreillons et 98,8 % pour la rubéole ;

pour la valence varicelle, le taux de réponse au vaccin était de 90,9 % (de 80,8 % à 94,5 %), jugé insuffisant pour valider un schéma à une dose. Après une seconde dose de Proquad® environ trois mois après la première dose, la réponse au vaccin était de 99,4 % pour la rougeole, 99,9 % pour les oreillons, 98,3 % pour la rubéole et 99,4 % pour la varicelle. La moyenne géométrique des titres (MGT) après la seconde dose de Proquad® a été approximativement multipliée par deux pour la rougeole, les oreillons et la rubéole, et approximativement par quatre pour la varicelle.

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 %. Par contre, depuis 2004, l'incidence de la varicelle a cessé de diminuer, voire augmente dans les régions surveillées. L'incidence de la varicelle augmente à la fois dans les populations vaccinées et non vaccinées. L'incidence de la varicelle chez les enfants vaccinés augmente de manière brutale huit ans après la vaccination. En Californie, l'âge moyen d'incidence est passé de 3-6 ans en 1995 à 9-11 ans en 2004. Cela a été interprété comme témoignant de la protection insuffisante procurée par le schéma vaccinal à une dose. Depuis avril 2007, l'Académie américaine de pédiatrie recommande un schéma vaccinal à deux doses.

Références

- American Academy of Pediatrics.
Prevention of varicella : Recommendations for use of varicella vaccines in children, including a recommendation for a routine two-dose varicella immunization schedule - 4/9/07.
<http://aapredbook.aapublications.org/news/Varicella-040907.pdf>
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique (Commission spécialisée Sécurité sanitaire) du 5 juillet 2007 relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle.**
http://www.hcspi.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcsp045a20070705_Varicelle.pdf
- **Calendrier vaccinal 2008.**
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; 16-17 : 130-8.
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh_08_2005.pdf
- Chaves SS, Gargiullo P, Zhang JX, et al.
Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time.
N Engl J Med 2007 ; 356 : 1121-1129.
- 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 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.
http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh_08_2005.pdf

- 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 R.J.
Changing dynamics of varicella-zoster virus infections in the 21st century : The impact of vaccination.
J Infect Dis 2005; 191 : 2002-7.
 - Yih WK, Brooks DR, Lett SM, *et al.*
The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioural Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella coverage 1998, 2003.
BMC Public Health 2005; 5 : 68.
-

La vaccination contre le zona

Le zona reste une maladie fréquente. Le problème essentiel, avec les douleurs aiguës associées au zona, est celui des douleurs post-zostériennes dont la fréquence croît avec l'âge.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

L'expression clinique est limitée au dermatome correspondant au ganglion sensitif dans lequel a lieu la réactivation du virus. Les lésions du zona persistent en général deux à trois semaines chez des sujets immunocompétents.

Les localisations les plus fréquentes sont thoraciques (56 %), céphaliques (14 %), cervicales (11,5 %), lombaires (12 %), sacrées (4,5 %), ophtalmiques (5 %).

Les douleurs de la phase aiguë et les douleurs post-zostériennes s'observent dans les territoires concernés.

Rappel épidémiologique

Situation à l'étranger

Aux États-Unis, on évalue le nombre de zonas à 4,05 cas pour 1 000 en 1992 et à 3,71 cas pour 1 000 en 2002. Plus récemment, on dénombre 555 000 zonas par an en 2004, avec 69 600 cas de douleurs post-zostériennes.

En Grande-Bretagne, tous âges confondus, on recense 1,3 à 8,4 cas pour 1 000, soit environ 250 000 cas annuels.

Situation en France

En France, on observe 1,3 à 5 cas pour 1 000, et 5 à 10 cas pour 1 000 chez les plus de 60 ans. Au cours de la vie, 20 % de la population pourraient avoir au moins un zona.

La surveillance actuelle en France, en fonction du nombre de consultations dans le réseau Sentinelles de l'Inserm, indique 3,9 cas pour 1 000 habitants, soit environ 235 000 cas annuels, dont 7 % de zonas ophtalmiques. L'âge médian est de 58 ans. Le taux d'incidence est de 2 pour 1 000 chez les moins de 50 ans [IC95 % : 0,8 -3,1], de 5,6 pour 1 000 de 50 à 69 ans [IC95 % : 2,0 -9,2] et de 10,7 pour 1 000 chez les plus de 69 ans [IC95 % : 4,1 -10,4].

Soixante neuf pour cent des patients reçoivent un traitement antiviral oral, 5 % un traitement par voie locale, mais d'une manière générale 1/5 des prescriptions d'antiviraux est fait après 60 ans.

Le chiffre de zonas en établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (EHPAD), recevant 600 000 patients, est de 6 000 à 6 500 par an avec une incidence de 8,9 pour 1 000 lits par an. En stratifiant par tranches d'âge après 50 ans, on observe globalement 21 % des cas de 50 à 69 ans et 44 % des cas à 70 ans et plus.

Les douleurs liées au zona

À côté des douleurs de la phase aiguë, il existe des douleurs persistantes. Elles s'observent dans 30,5 % des cas si l'on utilise un critère de durée de trente jours, 17,6 % des cas pour une durée de soixante jours, et 12,5 % des cas au-delà de quatre-vingt-dix jours ; il s'agit alors de douleurs post-zostériennes. En fonction de l'âge, on observe ces douleurs dans 5,9 % des zonas de 60 à 64 ans, 7,7 % de 65 à 69 ans, 15,2 % de 70 à 74 ans, et 22 % dans les zonas survenant au-delà de 75 ans.

Dans une étude prospective islandaise chez plus de 400 patients, les douleurs persistent trois mois après un zona chez 18 % des patients âgés de moins de 60 ans, 12 % entre 60 à 69 ans et 28 % chez ceux de plus de 70 ans (dans la plupart des cas, les douleurs étaient légères même chez les plus de 70 ans chez lesquels elles n'étaient sévères que dans 2 % des cas) ; dans cette même étude, la prévalence des douleurs douze mois après un zona est respectivement de 0,7 %, 4 % et 15 % pour chacune des tranches d'âge.

Le taux de récurrence du zona est de 1 % hors traitement.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Le vaccin ayant une AMM en France est le vaccin Zostavax® (Sanofi Pasteur MSD). Il s'agit d'un vaccin vivant atténué produit sur cellules diploïdes

humaines (MRC5) à partir de la souche OKA/Merck dont le titre est d'au moins 19 400 UFP (unité formant plages).

Mode d'administration, conservation

Le vaccin se présente sous forme de poudre et d'un solvant pour suspension injectable.

La durée de conservation est de dix-huit mois. Après reconstitution, le vaccin doit être utilisé immédiatement. Cependant la stabilité a été démontrée pendant trente minutes si il est conservé entre + 20 °C et + 25 °C.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C, et ne pas être congelé.

Le vaccin est administré par voie sous-cutanée.

Politique vaccinale, recommandations

Le CSHPF (avis du 22 septembre et du 5 décembre 2006) n'a pas recommandé, dans l'état actuel des connaissances, la vaccination large par le vaccin contre le zona. Cette position sera reconsidérée dès que des données sur son efficacité à long terme et sur l'intérêt d'un éventuel rappel vaccinal seront disponibles.

Associations vaccinales

Le vaccin peut être administré en même temps que le vaccin grippal inactivé en deux sites différents.

Il n'y a pas actuellement de données sur l'administration concomitante avec d'autres vaccins.

L'administration concomitante de Zostavax® et de traitements anti-viraux connus pour être efficaces contre le virus du zona n'a pas été évaluée.

Effets indésirables

Suite à l'analyse des données de tolérance issues des essais cliniques contrôlés contre placebo menées sur un total de plus de 20 000 sujets exposés au Zostavax®, les effets indésirables transitoires les plus fréquemment rapportés dans la semaine suivant la vaccination concernent des réactions au site d'injection telles que douleur, érythème, œdème, prurit et céphalées. Bien que de faible intensité, l'incidence des réactions locales était significativement plus élevée dans le groupe recevant le Zostavax® comparé au groupe placebo (48 % *versus* 17 %). En revanche, elle était comparable dans les deux groupes pour les réactions systémiques (25 % *versus* 24 %).

Le nombre d'éruptions de type zona ou type varicelle parmi tous les sujets était faible, de l'ordre de quelques dizaines.

Les effets indésirables doivent être déclarés au centre régional de pharmacovigilance correspondant au lieu d'exercice du médecin traitant/spécialiste du patient. Les coordonnées du réseau national des trente et un centres régionaux de pharmacovigilance figurent en Annexe 5.

Contre-indications

Le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients ou aux résidus (néomycine) à l'état de traces, d'immunodéficience primaire ou acquise (lymphomes de tous types, leucémies, néoplasies touchant le système lymphatique et hématopoïétique), d'immunodépression due au VIH, de déficits de l'immunité cellulaire, de traitements immunosuppresseurs en cours (y compris corticoïdes à fortes doses), enfin de tuberculose active non traitée.

Le vaccin n'est pas contre-indiqué chez les sujets recevant des corticoïdes à faible dose ou par voie locale (traitement substitutif ou utilisation dans l'asthme).

Le vaccin n'a pas été évalué chez les sujets présentant un déficit immunitaire.

Efficacité

L'efficacité a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double insu, portant sur plus de 38 000 sujets de plus de 60 ans.

Le vaccin a montré une efficacité sur le critère incluant l'incidence du zona, la durée et la sévérité des douleurs (fardeau lié à la maladie, *burden of illness*) avec une réduction de 61,1 % [IC95 % : 51,1-69,1].

L'incidence du zona a été réduite d'environ 50 % [315 cas (5,4/1 000 personnes-année) contre 642 cas (11,1/1 000 personnes-année), respectivement ; soit une efficacité vaccinale de 51,3 % (IC95 % 44,2-57,6)]. Cet effet est moindre chez les sujets âgés de plus de 70 ans (37,6 % [IC95 % : 25-48]) que chez les sujets âgés de plus de 60 ans (63,9 % [IC95 % : 56-71]).

L'incidence des douleurs post-zostériennes, définies comme la persistance ou la réapparition après quatre-vingt-dix jours de douleurs d'une intensité supérieur à 3 sur une échelle allant de 1 à 10, a été significativement réduite notamment chez les sujets de plus de 70 ans (réduction de 18,5 % dans le groupe vaccinés et 9,8 % dans le groupe placebo).

Des cas de zona ophtalmique ont été rapportés chez 35 sujets vaccinés (0,6/1 000 personnes-année) dans le groupe des vaccinés et 69 sujets (1,177/1 000 personnes-année) ayant reçu un placebo. Une altération de la vision est survenue chez 2 sujets vaccinés et chez 9 sujets ayant reçu un placebo.

La durée de la protection n'est pas connue, en particulier chez les plus âgés. Il n'y a pas de données sur l'effet d'un rappel après 70 ans et les données globales d'immunogénicité par tranches d'âge sont insuffisantes.

Liens entre varicelle et zona

Aux États-Unis depuis la vaccination contre la varicelle, on observe une réduction de 85 % des varicelles chez les enfants de 5 à 9 ans. On observe quelques cas chez les vaccinés, liés au virus sauvage. La varicelle reste possible, mais

sous forme atténuée. Une seconde dose est nécessaire pour réduire la varicelle endémique, et il faut vacciner suffisamment pour limiter le risque de varicelle de l'adulte.

On pourrait craindre que, du fait d'une large vaccination contre la varicelle, l'épidémiologie du zona soit modifiée. Mais des publications récentes, confirmant la réduction du nombre de varicelles (de 2,63/1 000 à 0,92/1 000) grâce au vaccin (impact surtout chez les enfants de 1 à 4 ans), montrent aussi qu'il n'a pas été observé à ce jour de modification ou d'augmentation du nombre de zonas. Ces résultats datant de 2005 sont à confirmer ; néanmoins, il faut noter les résultats qui montrent dans le Massachussets, depuis la mise en place de la vaccination, une augmentation de l'incidence du zona de 90 % entre 1999 et 2003, parallèlement à la baisse de 80 % de l'incidence de la varicelle (Yih *et al.*).

Références

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section maladies transmissibles, relatif au vaccin contre le zona (séances du 22 septembre et du 5 décembre 2006).**
- **EMA. European Public Assessment Report (EPAR). 2006.**
<http://emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/zostavax/zostavax.htm>
- Chidiac C, Bruxelles J, Daures IP, *et al.*
Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France.
Clin Infect Dis 2001; 33 : 62-69.
- Dvorkin RH, Porteroy RK.
Pain and its persistence in herpes zoster.
Pain 1996; 67 : 241-251.
- Gershon A.
Population effects of universal vaccination against varicella on herpes zoster.
Herpes 2006; 13 Suppl : 32A-34A.
- Helgason S.
Prevalence of post-therapeutic neuralgia after a first episode of herpes zoster prospective study with long term follow-up.
BMJ 2000; 321 : 794-96.
- Hornberger V, Robertus K.
Cost effectiveness of a vaccine to prevent herpes zoster and post herpetic neuralgia in older adults.
Ann Intern Med 2006; 145 : 317-25.
- Oxman MN, Levin MS, Johnson GR *et al.*
A vaccine to prevent herpes zoster and post herpetic neuralgia in older adults.
N Engl J Med 2005; 352 : 2271-84.
- Tyring SK, Bentner KR, Tucker BA, *et al.*
Antiviral therapy for herpes zoster randomized controlled trial of valaciclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older.
Arch fam med 2000; 9 : 863-69.
- Whitley RV, Weiss HL, Soong SV, Guann JW.
Herpes zoster risk categories for persistent pain.
J Infect Dis 1999; 179 : 9-15.
- Yih WK, Brooks DR, Let SM, *et al.*
The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the behavioural risk factor surveillance system (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage 1998-2003.
BMC Public Health 2005; 5 : 68.



ANNEXES

- 371 | Annexe 1. Composition du Comité technique des vaccinations
- 373 | Annexe 2. Vaccins disponibles en France
- 376 | Annexe 3. Cadre de l'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux
- 378 | Annexe 4. Centres nationaux de référence
- 385 | Annexe 5. Centres régionaux de pharmacovigilance
- 388 | Annexe 6. Formulaire de « Déclaration d'effet indésirable »
- 390 | Annexe 7. Composition des vaccins D, T, C, Polio, Hib, HB
- 392 | Annexe 8. Centres de vaccination anti-amarile
- 403 | Annexe 9. Centres et antennes de vaccination antirabique
- 413 | Annexe 10. Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole
- 420 | Annexe 11. Textes officiels relatifs à la vaccination contre la tuberculose
- 434 | Annexe 12. Les sites utiles sur la vaccination
- 436 | Abréviations, sigles et acronymes utilisés dans cet ouvrage
- 441 | Liste des tableaux et des figures

ANNEXE 1

Composition du Comité technique des vaccinations

Arrêté du 18 septembre 2007, portant nomination au Comité technique des vaccinations

Par arrêté de la ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports en date du 18 septembre 2007, sont nommés membres du Comité technique des vaccinations au titre des personnalités qualifiées (avec voix délibérative) :

- M^{me} Dominique Abiteboul**, médecin du travail, hôpital Bichat-Claude Bernard, Paris
- M^{me} Brigitte Autran**, immunologiste, faculté de médecine Pierre-et-Marie Curie, Paris
- M. Jean Beytout**, médecin infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand
- M^{me} Agathe Billette de Villemeur**, médecin de santé publique épidémiologiste, conseil général de l'Isère, Grenoble
- M^{me} Véronique Dufour**, pédiatre, médecin de protection maternelle et infantile, Paris
- M. Gérard Duru**, économiste de la santé, laboratoire d'analyse des systèmes de santé, CNRS, université de Lyon I, Lyon
- M. Daniel Floret**, pédiatre, hôpital Edouard-Herriot, Lyon
- M. Joël Gaudelus**, pédiatre, hôpital Jean-Verdier, Bondy
- M. Serge Gilberg**, médecin généraliste, Paris
- M. Emmanuel Grimprel**, pédiatre, hôpital Armand-Trousseau, Paris
- M^{me} Odile Launay**, médecin interniste, groupe hospitalier Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, Paris
- M. Thierry May**, médecin infectiologue, CHU de Nancy
- M^{me} Anne-Marie Monnier-Curat**, sage-femme, centre hospitalier intercommunal du Val d'Ariège, Foix
- M^{me} Elisabeth Nicand**, microbiologiste, hôpital d'instruction des armées du Val-de-Grâce, Paris

M. Michel Rosenheim, médecin de santé publique, épidémiologiste, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

M^{me} Dominique Salmon-Ceron, médecin infectiologue, groupe hospitalier Cochin-Saint-Vincent-de-Paul, Paris

M. Jérôme Sclafer, médecin généraliste, Paris

M. Muhamed-Kheir Taha, microbiologiste, Institut Pasteur, Paris

M. Didier Torny, sociologue, INRA TSV, Ivry-sur-Seine

M. Benoît de Wazières, médecin gériatre, CHU Carêmeau, Nîmes

Arrêté du 18 septembre 2007, relatif au Comité technique des vaccinations

Au titre de membre de droit (sans voix délibérative)

- 1° Deux représentants du directeur central du service de santé des armées;
- 2° Le directeur général de l'Action sociale ou son représentant;
- 3° Le directeur général de l'Enseignement scolaire ou son représentant;
- 4° Le directeur général de la Santé ou son représentant;
- 5° Le directeur de la Sécurité sociale ou son représentant;
- 6° Le directeur de la Recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques ou son représentant;
- 7° Le directeur général du Travail ou son représentant;
- 8° Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ou son représentant;
- 9° Le directeur général de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé ou son représentant;
- 10° Le directeur général de l'Institut de veille sanitaire ou son représentant;
- 11° Le directeur de la Haute Autorité de santé ou son représentant;
- 12° Le président du Conseil national de l'Ordre des médecins ou son représentant.

Invitée d'honneur (sans voix délibérative)

M^{me} Nicole Guérin, pédiatre, coordinatrice du *Guide des vaccinations*, Antony

Secrétariat et coordination

Direction générale de la santé, MASPRAS, Secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique

ANNEXE 2

Vaccins disponibles en France

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	Mencevax®	GlaxoSmithKline
Vaccin contre les infections à méningocoques du sérogroupe C conjugué	Méningitec® Méninvact®/Meninvactkit® Menjugate®/Menjugatekit® Neisvac®	Wyeth Pharmaceuticals France Sanofi Pasteur MSD SNC Novartis Vaccines and Diagnostics SAS Baxter SAS
Vaccin contre les infections à pneumocoques (23 valences)	Pneumo 23® Pneumovax	Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre les infections à pneumocoques (7 valences) conjugué	Prevenar®	Wyeth Pharmaceuticals France
Vaccin contre la fièvre typhoïde	Typhim Vi® Typherix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
Vaccin contre les infections à <i>Haemophilus influenzae</i> type b conjugué	Act-Hib®	Sanofi Pasteur MSD SNC

Les vaccins viraux

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
Vaccins à virus tués ou inactivés		
Vaccin injectable contre la poliomyélite (Salk)	Imovax Polio®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre la grippe	Agrippal® Fluarix® Immugrip® Influvac® Mutagrip® Vaxigrip® Vaxigrip Enfants® Gripguard®	Novartis Vaccines and Diagnostics SAS GlaxoSmithKline Pierre Fabre Médicament Solvay-Pharma Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC Novartis Vaccines and Diagnostics SAS
Vaccin contre la rage	Vaccin rabique Pasteur® Rabipur®	Sanofi Pasteur MSD SNC Novartis Vaccines and Diagnostics SAS
Vaccin 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
Vaccin contre l'hépatite B	Vaccin Engerix B® Adultes 20 µg/1 ml Vaccin 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 à tiques	Ticovac® 0,5 Adultes Ticovac® 0,25 Enfants Encepur® 0,5	Baxter SAS Baxter SAS Novartis Vaccines and Diagnostics SAS
Vaccin contre l'encéphalite japonaise	Japanese Encephalitis Vaccine*	Korean Green Cross
Vaccin contre les infections à papillomavirus humains	Gardasil® Cervarix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
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
Vaccin contre la varicelle	Varivax® Varilrix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
Vaccin contre le zona	Zostavax®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre les infections à rotavirus	Rotateq® Rotarix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline

*ATU nominative.

Les vaccins combinés

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
Vaccins à virus vivants atténués combinés		
Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole	ROR Vax® M-M-R Vax Pro® Priorix®	Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
Vaccin contre la rougeole, les oreillons, la rubéole et la varicelle	Priorix Tetra® Proquad®	GlaxoSmithKline Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccins inactivés ou tués ± anatoxines ± vaccins polysidiques		
2 valences		
Vaccin contre la grippe et le tétanos	Tétagrip®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin 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		
Vaccin contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite	DTPolio® Revaxis®	Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC
4 valences		
Vaccin adsorbé 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		
Vaccin 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 et anatoxines

	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
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...) ; 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, modifié par un arrêté du 6 janvier 2006, définit les conditions d'**emballage** des Dasri. Il impose notamment l'utilisation de boîtes et minicollecteurs pour déchets 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 et les conditions de mise en œuvre 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. 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

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.

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 rendues d'application obligatoire par l'arrêté modifié du 24 novembre 2003 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).

Par ailleurs, une modification de cet arrêté du 24 novembre 2003 est prévue pour :

- intégrer la mise à jour de la norme relative aux sacs pour déchets mous (norme NF X 30-501, décembre 2006),
- rendre d'application obligatoire la norme NF X 30-506 de septembre 2007 pour le conditionnement des Dasri liquides.

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. 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 : contrôle en usine (audit qualité du fabricant et vérifications de la mise en œuvre correcte des essais), prélèvements en usine et essais réguliers de conformité aux normes, système de sanctions allant jusqu'au retrait du droit d'usage de la marque en cas de dérive de la fabrication.

Recommandations

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.

Pour les établissements de santé, 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. 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 leur traitement final).

Une plaquette d'information nationale à destination des professionnels de santé d'exercice libéral a été diffusée en 2006 *Dasri : Comment les éliminer?*³

L'Institut national de recherche et de sécurité (INRS) a édité en juin 2004 un guide technique.

3. http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/grippe_aviaire/kit_grippe_aviaire/grippeaviaire/pdf/DASRI_eliminer_dechets_0306.pdf

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@lr.aphp.fr
CNR Agents transmissibles non conventionnels (ATNC) – Laboratoire associé	Commissariat à l'énergie atomique – GIDTIP Direction des sciences du vivant Département Recherche médicale 18, route du Panorama – BP 6 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	Unité interactions moléculaires flavivirus – hôtes Institut Pasteur 25/28, rue du Docteur Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Philippe Després Tél. : 01 45 68 87 23 Fax : 01 44 38 94 18 cnr.arbovirus@pasteur.fr

* Cette liste a été mise à jour le 29 avril 2008 et est disponible sur le site :
http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/liste_CNR28o4o8.pdf

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Arbovirus – Laboratoire associé	Service de santé des Armées Laboratoire de diagnostic des arbovirus IMTSSA – Le Pharo – BP 46 13998 Marseille Armées	Pr Hervé Tolou Tél. : 04 91 15 01 18 Fax : 04 91 15 01 72 tolouh@imtssa.fr
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 Philippe Dussart Tél. : 05 94 29 26 09 ou 05 94 29 28 42 Fax : 05 94 30 94 16 pdussart@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 Bactéries anaérobies et botulisme (<i>Clostridium difficile</i>) – Laboratoire associé	Hôpital Saint-Antoine Service Bactériologie-Virologie 184, rue du Faubourg Saint-Antoine 75012 Paris	Dr Frédéric Barbut Tél. : 03 90 24 37 80 Fax : 01 49 28 20 84 Frederic.barbut@sat.aphp.fr
CNR <i>Borrelia</i>	Institut Pasteur Laboratoire des spirochètes 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Muriel Cornet Tél. : 01 45 68 83 67 ou 01 45 68 83 37 Fax : 01 40 61 30 01 mcornet@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 11 13 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 Campylobacter et Helicobacter	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 j.vaissaire@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-Maclouf Tél. : 01 45 68 80 05 ou 01 45 68 83 34 Fax : 01 40 61 35 33 cnr-bordetella-coqueluche@pasteur.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Corynebactéries toxigènes	Institut Pasteur Unité de la prévention et des thérapies moléculaires des maladies hmaïnes 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Nicole Guiso-Maclouf Tél. : 01 45 68 80 05 ou 01 45 68 83 36 Fax : 01 45 68 88 37 coryne@pasteur.fr
CNR Cytomégaloïvirus	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
CNR Cytomégaloïvirus - Laboratoire associé	Hôpital Lariboisière Service de bactériologie-virologie-hygiène 2, rue Ambroise-Paré 75475 Paris cedex 10	Dr Marie-Christine Mazon Tél. : 01 49 95 65 47 Fax : 01 49 95 85 37 marie-christine.mazon@lrh.aphp.fr
CNR Cytomégaloïvirus - Laboratoire associé	Hôpital Necker - Enfants malades Service de bactériologie-virologie-hygiène Université Paris-V 149, rue de Sèvres 75743 Paris cedex 15	Dr Marianne Lerez-Ville Tél. : 01 44 49 49 62 Fax : 01 44 49 49 60 marianne.lerez@nck.aphp.fr
CNR Entérovirus	Groupement hospitalier Est Centre de biologie et pathologie Institut de microbiologie 59 boulevard Pinel 69677 Bron cedex	Pr Bruno Lina Tél. : 04 72 12 95 17 Fax : 04 72 12 95 00 bruno.lina@chu-lyon.fr
CNR <i>Escherichia coli</i> et shigelles	Institut Pasteur Laboratoire des bactéries pathogènes entériques 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	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>	Institut fédératif de biologie Laboratoire de microbiologie 330, avenue de Grande-Bretagne TSA 40031 31059 Toulouse cedex 9	Pr Henri Dabernat Tél. : 05 67 69 04 16 Fax : 05 67 69 04 83 dabernat.h@chu-toulouse.fr
CNR <i>Legionella</i>	Groupement hospitalier Est Centre de biologie et de pathologie Institut de microbiologie 59, boulevard Pinel 69677 Bron cedex	Pr Jérôme Étienne Tél. : 04 72 12 95 72 Fax : 04 72 12 96 24 jetienne@univ-lyon1.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
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	Dr Mathieu Picardeau Tél. : 01 45 68 83 37 ou 01 45 68 83 68 Fax : 01 40 61 30 01 spiro@pasteur.fr
CNR <i>Listeria</i>	Institut Pasteur Groupe microorganismes et barrière de l'hôte 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Pr Marc Lecuit Tél. : 01 40 61 39 62 ou 01 40 61 31 12 Fax : 01 40 61 35 67 listeria@pasteur.fr
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 Fax : 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	Université Pierre-et-Marie Curie CRBM des Cordeliers 15, rue de l'École de Médecine 75270 Paris cedex 06	Pr Martin Danis Tél. : 01 42 16 01 12 martin.danis@psl.aphp.fr Coordination du réseau épidémiologique : M. Fabrice Legros Tél. : 01 43 26 33 08 Fax 01 46 33 43 53 cnrmi@ext.jussieu.fr
CNR Paludisme	Hôpital Bichat – Claude-Bernard Service de parasitologie 46, rue Henri-Huchard 75018 Paris	Pr Jacques Lebras Tél. : 01 40 25 78 97 jacques.lebras@bch.aphp.fr Contact : Dr Sandrine Houze Tél. : 01 40 25 78 97 sandrine.houze@bch.aphp.fr
CNR Paludisme – Laboratoire associé	Hôpital Pitié-Salpêtrière Service de parasitologie-mycologie 47, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13	Pr Martin Danis Contact : Dr Marc Thellier Tél. : 01 42 16 01 13 marc.thellier@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 Eric Legrand Tél. : 05 94 29 26 12 Fax : 05 94 31 80 83 cnrpc@pasteur-cayenne.fr
CNR Peste et autres yersinioses	Institut Pasteur Unité 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

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
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 UPRE Dynamique des Lyssavirus et adaptation à l'hôte 28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Hervé Bourhy, Dr Yolande Rotivel Tél. : 01 45 68 87 50 Centre de recherche clinique Tél. : 01 45 68 87 54 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 Roland 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 Andremont Tél. : 01 40 25 85 00 Fax : 01 40 25 85 81 antoine.andremont@bch.aphp.fr
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, <i>Coxiella</i> et <i>Bartonella</i>	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 Laboratoire des bactéries pathogènes entériques 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr François-Xavier Weill Tél. : 01 45 68 83 39 Fax : 01 45 68 88 37 salmonella@pasteur.fr
CNR Staphylocoques	Groupement hospitalier Est Centre de biologie et pathologie Institut de microbiologie 59, boulevard Pinel 69677 Bron cedex	Pr François Vandenesch Tél. : 04 72 12 95 25 Fax : 04 72 12 96 24 Francois.vandenesch@chu-lyon.fr
CNR Streptocoques	AP-HP Groupe hospitalier Cochin Saint-Vincent-de-Paul Service de bactériologie 27, rue du Faubourg-Saint-Jacques 75679 Paris cedex 14	Pr Claire Poyart Tél. : 01 58 41 15 44 Fax : 01 58 41 15 48 claire.poyart@cch.ap-hop-paris.fr
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 23 40 Fax : 01 40 03 24 50 edouard.bingen@rdb.ap-hop-paris.fr
CNR Streptocoques – Laboratoire associé	Hôtel-Dieu de Paris Université Paris VI Service de microbiologie 1, place Parvis-Notre-Dame 75181 Paris cedex 04	Pr Anne Bouvet Tél. : 01 42 34 82 73 Fax : 01 42 34 87 19 anne.bouvet@htd.ap-hop-paris.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Streptocoques – Laboratoire associé	Institut Pasteur Unité de biologie et bactéries pathogènes à Gram positif 25-28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Patrick Trieu Cuot Tél. : 01 45 68 80 10 Fax : 01 45 68 89 38 ptrieu@pasteur.fr
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
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.unistra.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 Laboratoire des bactéries pathogènes entériques 25/28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris cedex 15	Dr Marie-Laure Quilici Tél. : 01 45 68 82 20 ou 01 45 68 82 21 Fax : 01 45 68 82 23 vibrions@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

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Virus des hépatites à transmission entérique (hépatite 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-vgd@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
CNR Virus de l'immunodéficience 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'immunodéficience 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'immunodéficience 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	Groupement hospitalier Est Centre de biologie et pathologie Institut de microbiologie 59, boulevard Pinel 69677 Bron cedex	Pr Bruno Lina Tél. : 04 72 12 95 17 Fax : 04 72 12 95 00 bruno.lina@chu-lyon.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 U758 – ENS Lyon 21, avenue Tony-Garnier 69365 Lyon cedex 7	Dr Branca Horvat Tél. : 04 37 28 23 92 Fax : 04 37 28 23 91 horvat@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 (Guadeloupe, Guyane, Martinique, Réunion)	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> Hôpital Pellegrin Zone Nord – Bâtiment 1A 33076 Bordeaux cedex	Dr 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@chu-brest.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. COQUEREL 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 en novembre 2007.

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
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@chru-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 67 43 Fax : 05 55 05 61 98 louis.merle@chu-limoges.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-Marquerite 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	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 Institut de Biologie 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	Centre régional de pharmacovigilance Pavillon Victoria Hôpital de Cimiez 4, avenue Victoria – BP 1179 06003 Nice cedex 1	Dr R.-M. CHICHMANIAN Tél. : 04 92 03 47 08 Fax : 04 92 03 47 09 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-hopparis.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.aphp-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 F. CALVO 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 B. LEBRUN-VIGNES 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 M. 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	Pr M.-C. PERAULT-POCHAT Tél. : 05 49 44 44 53 Fax : 05 49 44 38 45 pharmaco-clin@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 E. BELLISSANT 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 cedex	Pr C. THUILLEZ 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, Pavillon 5 bis 42055 Saint-Étienne cedex 02	Pr M. 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 BP 426 67091 Strasbourg cedex	Pr J.-L. IMBS Dr M. WELSCH Tél. : 03 88 11 64 80 Fax : 03 88 11 67 26 pharmaco.vigilance@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 BP 7202 31073 Toulouse cedex 7	Pr J.-L. MONTASTRUC Tél. : 05 61 25 51 12 Fax : 05 61 25 51 16 pharmacovigilance.toulouse@cict.fr
18 Cher 37 Indre-et-Loire 41 Loir-et-Cher 45 Loiret	<i>Centre régional de pharmacovigilance</i> CHRU de Tours 2, boulevard Tonnellé 37044 Tours cedex 09	Pr E. AUTRET-LECA Tél. : 02 47 47 37 37 Fax : 02 47 47 38 26 crpv@chu-tours.fr

ANNEXE 6

RÉPUBLIQUE FRANÇAISE

cerfa

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>inscrire 1, 2, ou 3</i>	Cachet du Praticien déclarant ou 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"/>	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"/>
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"/>	Réapparition de la réaction après réintroduction ? Sans information <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/> Oui <input type="checkbox"/> 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 (acellulaires ou à germes entiers), Polio inactivé, Hib, Hépatite B, disponibles en France

Nom commercial	Cible	D	T	C acellulaire
Vaccin tétanique Pasteur®	Adultes		≥40 UI	
DTPolio®	Enfants Adolescents	> 30 UI	> 40 UI	
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
Hyd Al Hydroxyde d'aluminium
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
				Oxyde d'Al hydraté
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			Oxyde d'Al hydraté
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			Oxyde d'Al hydraté
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			Ph Al
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3			Oxyde d'Al hydraté Ph Al
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3	10 µg polyoside		Oxyde d'Al hydraté
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3	10 µg polyoside		Oxyde d'Al hydraté
	40 UD 1 8 UD 2 32 UD 3	10 µg polyoside	AgHBs 10 µg	Oxyde d'Al hydraté Ph Al

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
05 – HAUTES-ALPES		
Centre hospitalier des Escartons Service de médecine-gériatrie-santé publique-hémovigilance	25, avenue Adrien Daurelle 05105 Briançon cedex	04 92 25 34 85
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 56 86

* Liste mise à jour le 30 mai 2008.

Organismes	Adresses	Téléphone
07 – ARDÈCHE		
Centre hospitalier Médecine D	BP 119 07103 Annonay cedex	04 75 67 35 95
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 73 54/56
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 Direction de la santé publique	23, rue Louis Astruc 13005 Marseille	04 91 55 32 80
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	50, avenue de la République BP 229 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

Organismes	Adresses	Téléphone
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
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 Évreux	02 32 33 80 52
28 – EURE-ET-LOIR		
Les Hôpitaux de Chartres Hôpital Fontenoy	BP 407 28018 Chartres	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 (standard) 02 98 43 73 24 (secrétariat du centre de vaccinations)
Centre hospitalier de Cornouaille Quimper- Concarneau Service de médecine interne, infections du sang, consultations	14, avenue Yves-Thépot BP 1757 29107 Quimper cedex	02 98 52 62 90
30 – GARD		
Pôle promotion santé Centre Geneviève de Gaulle-Anthonioz	65 bis rue de la République 30900 Nîmes	04 66 28 40 40
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

Organismes	Adresses	Téléphone
34 – HÉRAULT		
Institut Bouisson-Bertrand	Parc Euromédecine 778, rue de la Croix-Verte 34090 Montpellier	04 90 77 01 48
Service communal de santé publique	Caserne Saint-Jacques 34500 Béziers	04 67 36 81 00
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
Centre hospitalier universitaire Hôpital Gui-de-Chauliac, Service des maladies infectieuses et tropicales	80, avenue Augustin Fliche 34295 Montpellier cedex	04 67 33 77 05
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
ISBA Santé Prévention Centre de vaccinations internationales	31, rue des Glairons 38400 Saint-Martin-d'Hyères	04 76 63 27 27
40 – LANDES		
Centre hospitalier de Dax	Boulevard Yves-du-Manoir BP 323 40107 Dax cedex	05 58 91 49 57
41 – LOIR-ET-CHER		
Centre hospitalier de Blois Mail Pierre-Charcot	41016 Blois cedex	02 54 55 66 33
42 – LOIRE		
Centre hospitalier universitaire Hôpital de Bellevue Service des maladies infectieuses et tropicales	25, boulevard Pasteur 42055 Saint-Étienne cedex 2	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 Immeuble Le Tourville	5, rue Yves Bocquien 44093 Nantes cedex 01	Tél./fax : 02 40 08 30 75
Centre hospitalier général Service des urgences	Boulevard de l'Hôpital 44606 Saint-Nazaire cedex	02 40 90 62 66

Organismes	Adresses	Téléphone
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 49933 Angers cedex 09	02 41 35 36 57
50 – MANCHE		
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
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 12 00 12
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 Consultation des voyageurs, Pôle 4	1, boulevard de l'hôpital 58033 Nevers	03 86 93 72 00
59 – NORD		
Centre hospitalier de Tourcoing Pavillon Trousseau	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 Service Villemin Pasteur, Hôtel Dieu	63000 Clermont-Ferrand	04 73 75 00 65/70

Organismes	Adresses	Téléphone
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
Centre hospitalier Saint-Jean Service des maladies infectieuses et tropicales	20, avenue du Languedoc BP 4052 66046 Perpignan	04 68 61 76 46
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
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 17 48
Hôpital de la Croix-Rousse Laboratoire de parasitologie du Pr François Peyron	103, Grande-Rue de la Croix-Rousse 69317 Lyon cedex 04	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 06 04 37 45 39 20
Centre de Santé et de Prévention du CDHS	26 rue du Château 69200 Vénissieux	04 72 50 32 61
Centre de vaccination internationale et de médecine des voyages du Tonkin	33, cours André-Philip 69100 Villeurbanne	04 72 82 34 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 27 53 03
Centre hospitalier de Paray-le-Monial	Boulevard des Charmes 71604 Paray-le-Monial cedex	03 85 81 85 08
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

Organismes	Adresses	Téléphone
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
Centre hospitalier de Chambéry Pavillon Sainte-Hélène	5, rue Pierre-et-Marie Curie 73000 Chambéry	04 79 96 50 50
74 – HAUTE-SAVOIE		
Centre hospitalier de la région d'Annecy Centre de vaccinations international	1, avenue de Trésum BP 2333 74011 Annecy cedex	04 50 88 35 65
Centre hospitalier intercommunal Annemasse-Bonneville Service de Pneumologie-Infectiologie	17, rue du Jura BP 525 4107 Annemasse cedex	04 50 87 49 00
75 – PARIS		
APAS	52, avenue du Général-Michel-Bizot 75012 Paris	01 53 33 22 22
Assistance publique-Hôpitaux de Paris Hôpital Saint Louis	1, avenue Claude-Vellefaux 75475 Paris cedex 10	01 42 49 49 49
Assistance publique-Hôpitaux de Paris 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
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
Centre international de visites et d'expertises médicales (Civism)	60, rue de Londres 75008 Paris	08 10 12 12 12
Centre de vaccination international Air France	148, rue de l'Université 75007 Paris	01 43 17 22 00
Centre de vaccination de la Ville de Paris	13, rue Charles-Bertheau 75013 Paris	01 45 82 50 00
Centre médical de l'Institut Pasteur Vaccinations internationales et de méde- cine des voyages	209-211, rue de Vaugirard 75015 Paris	08 90 71 08 11
Centre Montaigne Santé	53 avenue Montaigne 75008 Paris	01 42 25 60 31
Croix-Rouge française	22, boulevard Saint-Michel 75006 Paris	01 42 84 43 01
Groupe hospitalier Cochin	27, rue du faubourg Saint-Jacques 75014 Paris	01 58 41 22 51
Groupe hospitalier La Pitié-Salpêtrière Pavillon Laveran	4, boulevard de l'Hôpital 75634 Paris cedex 13	01 42 16 01 03
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

Organismes	Adresses	Téléphone
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 ou 01 49 28 29 35
Institut Alfred-Fournier	25, boulevard Saint-Jacques 75680 Paris cedex 14	01 40 78 26 00
SCMGU SOS Médecins Île-de-France	91, boulevard de Port-Royal 75013 Paris	01 47 07 10 00
Unesco	7, place de Fontenoy 75007 Paris	01 45 68 08 58
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 25/20
Centre hospitalier François-Quesnay Médecine interne – Maladies infectieuses et tropicales	2, boulevard Sully 78200 Mantes-la-Jolie	01 34 97 43 28
79 – DEUX-SÈVRES		
Centre hospitalier Georges-Renon	40, avenue Charles-de-Gaulle 79021 Niort	05 49 78 30 04
80 – SOMME		
Centre de prévention des maladies transmissibles Fernel Centre hospitalier d'Amiens	16, rue Fernel 80000 Amiens	03 22 91 39 67
81 – TARN		
Centre hospitalier général Dispensaire de prévention sanitaire	22, boulevard Sibille 81000 Albi	05 63 47 44 57/58
82 – TARN-ET-GARONNE		
Centre hospitalier Centre de vaccinations internationales et d'informations aux voyageurs	100, rue Léon-Cladel BP 765 82013 Montauban cedex	05 63 92 89 68
83 – VAR		
Hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne	2, boulevard Sainte-Anne BP 600 83800 Toulon-Naval	04 94 09 92 52 ou 04 94 09 91 46 ou 04 94 09 97 60
Centre hospitalier intercommunal de Toulon Service d'infectiologie (site de Chalucet)	BP 1412 83056 Toulon	04 94 22 77 41
84 – VAUCLUSE		
Service communal d'hygiène et de santé Service de vaccination anti-amarile	116, rue Carreterie 84000 Avignon	04 90 27 68 16

Organismes	Adresses	Téléphone
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, RDC, Couloir B, Porte 6 2, rue de la Milétrie – BP 577 86021 Poitiers cedex	05 49 44 38 26
87 – HAUTE-VIENNE		
Centre de vaccinations Direction Environnement-Santé	31, avenue Baudin 87100 Limoges	05 55 45 49 00
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
Hôpital Suisse de Paris Centre de consultations	10, rue Minard 92130 Issy-les-Moulineaux	01 41 33 11 00
Centre hospitalier universitaire Louis-Mourier	178, rue des Renouillers 92701 Colombes cedex	01 47 60 61 62
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 53 42
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
Hôpital Paul Brousse Service des maladies infectieuses et tropicales	14, avenue Paul-Vaillant-Couturier 94804 Villejuif	01 45 59 30 00
95 – VAL-D'OISE		
Centre hospitalier de Gonesse	25, rue Pierre-de-Theilley – BP 71 95503 Gonesse cedex	01 34 53 20 33

Organismes	Adresses	Téléphone
Centre hospitalier René-Dubos	6, avenue de l'Île-de-France BP79 Pontoise 95303 Cergy-Pontoise cedex	0130 75 54 94
Aéroport Roissy - Charles-de-Gaulle Service médical d'urgences et de soins	BP 20101 95711 Roissy CDG cedex	0148 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	014156 30 37
Aéroport Roissy - Charles-de-Gaulle Air France Centre de vaccinations Roissy-Pôle	Continental Square Immeuble Uranus 3, place de Londres 95703 Roissy CDG cedex	
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 55 23 01
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 Régina	0594 27 06 51

Organismes	Adresses	Téléphone
Centre pénitencier de Cayenne Unité de consultations et de soins ambulatoires	La Matourienne, BP 150 97354 Rémire-Montjoly	0594 31 17 60
Centre hospitalier Andrée-Rosemon Unité des maladies infectieuses et tropicales	Avenue des Flamboyants, BP 6006 97306 Cayenne cedex	0594 39 50 50
Service départemental de PMI de Barrat Conseil général de la Guyane	1, rue du docteur Roland-Barrat 97300 Cayenne	0594 31 01 20
Service départemental de PMI de Ronjon Conseil général de la Guyane	Rue de la Digue-Ronjon 97300 Cayenne	0594 35 33 72
Centre de prévention santé et ses antennes	4-6 place Nobel 97310 Kourou	0594 32 42 10
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
976 - MAYOTTE		
Centre hospitalier de Mayotte	BP 4 97600 Mamoudzou Mayotte	0269 61 86 35

ANNEXE 9

Centres et antennes de vaccination antirabique*

Adresses	Contacts	Médecins responsables
01 – AIN		
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier de Fleuryriat Service des urgences 900, route de Paris 01012 Bourg-en-Bresse	Tél. : 04 74 45 41 83 (ligne directe) Fax : 04 74 45 41 90	Dr A. 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 E. LEMAIRE-NANNI emmanuella.lemaire-nanni@ch-laon.fr Dr É. MENOT eric.menot@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 O. DAVIGNY o.davigny@ch-stquentin.fr
03 – ALLIER		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Moulins Yzeure 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 B. AUBIN

* Seuls les centres antirabiques peuvent initier la vaccination, les antennes antirabiques ne prenant en charge que la suite de la vaccination.

Liste mise à jour en juin 2007 d'après <http://cmip.pasteur.fr/cmed/voy/Car2007.pdf>
et <http://cmip.pasteur.fr/cmed/voy/AAR2007.pdf>.

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 Secrétariat : D Bagnoli Bagnoli.d@chu-nice.fr
07 – ARDÈCHE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier d'Annonay Rue Bon-Pasteur 07100 Annonay	Tél. : 04 75 67 35 00	
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 cpenalba@ch-charleville-mezieres.fr Dr J.-M. GALEMPOIX Dr J. DEQUENNE
<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 69	Dr P. CHABOT Dr K.-E. 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 B. RUBIN, Dr Y. IMMOUNE
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 9 h à 12 h + répondeur 24 h/24) 06 77 02 53 34 (portable) Fax : 04 91 96 89 38	Dr M. SOAVI mariejo.soavi@ap-hm.fr Pr J. DELMONT jpdelmont@ap-hm.fr Dr P. GAUTRET philippe.gautret@club-internet.fr
14 - CALVADOS		
<i>Centre antirabique</i> CHRU Côte de Nacre 16 ^e étage, Hôpital de jour 14033 Caen	Tél. : 02 31 06 47 14/52 18 Fax : 02 31 06 49 96	Pr R. VERDON verdon-r@chu-caen.fr M. J.-C. RENET renet-jc@chu-caen.fr
15 – CANTAL		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Henri-Mondor Centre départemental de vaccination et de prévention des maladies infectieuses 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 M. 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 42/43 Fax : 02 48 48 48 02	Dr L. AARON laurent-aaron@ch.bourges.fr

Adresses	Contacts	Médecins responsables
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 D. ALFONSI schs@ville-de-bastia.fr
2A – CORSE-DU-SUD		
<i>Antenne antirabique</i> Conseil général CHR – Centre départemental de vaccination Cours Napoléon 20000 Ajaccio	Tél. : 04 95 29 15 92 Fax : 04 95 29 15 93	Dr S. 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 21079 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
22 – CÔTES-D'ARMOR		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier de Saint-Brieuc Service de médecine interne et maladies infectieuses 22027 Saint-Brieuc cedex 1	Tél. : 02 96 01 76 59 Fax : 02 96 01 72 35	Dr C. BEUSCART claud.beuscart@ch-stbrieuc.fr Dr C. Daniel corinne.daniel@ch-stbrieuc.fr
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 30 Fax : 05 55 51 70 67	urg.samu23@sil.fr Dr D. SABOT, Dr T. Dumas, Dr E. Kocak, Dr N. Boukhobza
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 vaccination@chu-besancon.fr	Dr J.-M. ESTAVOYER Dr D. PORTE Samedi, dimanche et jours fériés, Tél. : 03 81 66 81 66 (poste 18773)
<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 S. Hosotte s.hosotte@ch-pontarlier.rss.fr
26 – DRÔME		
<i>Antenne de traitement antirabique</i> Centre hospitalier de Valence Service des vaccinations 179, boulevard du Maréchal-Juin 26000 Valence	Tél. : 04 75 75 75 71	Dr B. PONCEAU
27 – EURE		
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier intercommunal Eure-Seine Service d'accueil et d'urgences 17, rue Saint-Louis 27023 Évreux cedex	Tél. : 02 32 33 80 97 Fax : 02 32 33 81 78	Dr J. BOREL-KUHNER Jocelyne.borelkuhner@chi-eureseine.fr

Adresses	Contacts	Médecins responsables
29 – FINISTÈRE		
<i>Centre antirabique</i> CHU La Cavale Blanche Service maladies infectieuses Boulevard Tanquy-Prigent 29609 Brest cedex	Tél. : 02 98 34 7191 Fax : 02 98 34 7193 rozennz@libertysurf.fr	Pr M. GARRE michel.garre@chu-brest.fr Dr R. LE BERRE
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier intercommunal de Cornouaille Service de médecine interne -hématologie 14, avenue Yves-Thépot – BP 1757 29107 Quimper cedex	Tél. : 02 98 52 62 90 Fax : 02 98 52 65 16	Dr P. HUTIN p.hutin@ch-cornouaille.fr Dr D. ZAJEC Dr J.-L. FRANCES Dr M.-J. RIZCALLAH Dr M. BOURRIGAN
31 – HAUTE-GARONNE		
<i>Centre antirabique</i> Service des maladies infectieuses et tropicales CHU de Toulouse – Hôpital 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 smit.vaccinations@chu-toulouse.fr	Dr B. MARCHOU Dr S. KHATIBI Dr E. PILLET Dr N. PICOT
33 – GIRONDE		
<i>Centre antirabique</i> CHU – Groupe Pellegrin Fédération de Maladies infectieuses Place Amélie-Raba-Léon 33076 Bordeaux cedex	Tél. : 05 56 79 55 23/78 (RV Consultations) Fax : 05 56 79 61 73	Pr J.-M. RAGNAUD jean-marie.ragnaud@chu-bordeaux.fr
34 – HÉRAULT		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Gui-De-Chauliac Service des maladies infectieuses et tropicales 80, avenue Augustin-Fliche 34295 Montpellier cedex 5	Tél. : 04 67 33 77 03 (consultations) Fax : 04 67 33 77 21	Pr J. REYNES j-reynes@chu-montpellier.fr Dr B. NUSS
35 – ILLE-ET-VILAINE		
<i>Centre antirabique</i> CHRU de Rennes – 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 C. ARVIEUX cedric.arvieux@univ.rennes1.fr Dr F. SOUALA faouzi.souala@chu-rennes.fr Dr P. TATTEVIN Dr C. MICHELET
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 66 76 Fax : 02 54 29 60 60	Dr C. ALLAIS Dr E. MARSAUDON
37 – INDRE-ET-LOIRE		
<i>Centre antirabique</i> CHU Bretonneau Service des maladies infectieuses 2 bis, boulevard Tonnellé 37044 Tours cedex 09	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 bastides@med.univ-tours.fr Dr A. DOS SANTOS dossantos@med.univ-tours.fr
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

Adresses	Contacts	Médecins responsables
<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 O. 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 33 18 Fax : 04 74 27 31 18	Dr J. P. AMMON ammonjp@aol.com Dr P. CROVA pcrova@ch-bourgoin.fr
39 – JURA		
<i>Antenne antirabique</i> CHG – Service de médecine 5 55, rue Dr Jean-Michel BP 364 39016 Lons-le-Saunier cedex	Tél. : 03 84 35 60 43 Fax : 03 84 35 60 77	Dr B. DUVERT bernard.duvert@hotmail.com
41 – LOIR-ET-CHER		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier de Blois Service Onco-hémato-VIH 13, mail Pierre-Charcot 41016 Blois cedex	Tél. : 02 54 55 64 05 ou 02 54 55 63 15/16	Dr C. VIDAL vidalc@ch-blois.fr Dr A. MAZARI
42 – LOIRE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service des urgences 28, rue de Charlieu BP 511 42328 Roanne cedex	Tél. : 04 77 44 33 02 ou 31 10 Fax : 04 77 23 72 42 ou 36 05	Dr A. CANNAMELA alain.cannamela@ch-roanne.fr Dr L. MOIRON lyonnel.moiron@ch-roanne.fr Dr X. FABRE xavier.fabre@ch-roanne.fr
<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 24/77 89 (Consultations)	Pr F. LUCHT lucht@univ-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 33 57 Fax : 02 40 08 30 79	Pr F. RAFFI Dr D. BOUTOILLE
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 T. PRAZUCK thierry.prazuck@chr-orleans.fr
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 57/32 79 Fax : 02 41 35 34 45	Pr E. PICHARD eric.pichard@univ-angers.fr

Adresses	Contacts	Médecins responsables
51 – MARNE		
Centre antirabique Hôpital Robert-Debré Service de Médecine interne et Maladies infectieuses Avenue du Général-Koenig 51092 Reims cedex	Tél. : 03 26 78 87 01 Fax : 03 26 78 40 90	Dr A. STRADY astrady@chu-reims.fr Dr R. JAUSSAUD rjousaud@chu-reims.fr Dr C. STRADY cstrady@chu-reims.fr Dr ROUGER Dr REMY
52 – HAUTE-MARNE		
Centre antirabique Centre hospitalier Service de médecine A 2, rue Jeanne-d'Arc BP 514 52014 Chaumont cedex	Tél. : 03 25 30 70 17 Fax : 03 25 30 70 67	Dr F. DUMONTIER
53 – MAYENNE		
Centre antirabique Centre hospitalier Service de médecine 7 C 33, rue du Haut-Rocher BP 1525 53015 Laval cedex	Tél. : 02 43 66 50 80 Fax : 02 43 66 50 36	Dr J.-C. HOEL jean-claude.hoel@chlaval.fr
54 – MEURTHE-ET-MOSELLE		
Centre antirabique 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 C. RABAUD Dr T. LECOMPTE Dr S. BEVILACQUA Dr L. LETRANCHANT Dr M. PETITFRÈRE
55 – MEUSE		
Centre antirabique CHG – Hôpital Saint-Nicolas Service des admissions et des urgences 2, rue d'Anthouard BP 713 55107 Verdun cedex	Tél. : 03 29 83 83 83 Fax : 03 29 83 27 80	Dr B. FREMONT bfremont@ch-verdun.fr Dr F. BRAUN Dr P. BAUGNON Dr P. BESNARD Dr J. DELEAU Dr P. FARDOUET Dr L. ZIEGLER
Antenne antirabique Centre hospitalier Boulevard d'Argonne BP 510 55012 Bar-le-Duc cedex	Tél. : 03 29 45 88 88 (poste 7992) Fax : 03 29 45 15 76	Dr M. GOULMY mgoulmy@chb-barleduc.fr
57 – MOSELLE		
Centre antirabique 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	Dr AUSSEDAT Dr RUHLMANN
Antenne antirabique 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 J. FRANQUET Dr E. GRILLAT
58 – NIÈVRE		
Centre antirabique Centre hospitalier de Nevers Hôpital Pierre Bérégoovoy, Pôle A Département de Médecine interne et Maladies infectieuses 1, boulevard de l'hôpital BP 649 58033 Nevers cedex	Tél. : 03 86 93 72 00 Fax : 03 86 93 72 35	Dr J.-C. LEBAS DE LA COUR jean-claude.lebasdelacour@ch-nevers.fr

Adresses	Contacts	Médecins responsables
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 D. CAMUS daniel.camus@pasteur-lille.fr Dr P. INGLEBERT Dr MASSON Dr E. DUTOIT Dr M. GOURLET
60 – OISE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service d'accueil et d'urgences 8, avenue Henri-Adnot ZAC de Mercières 60321 Compiègne cedex	Tél. : 03 44 23 63 88 (accueil) Fax : 03 44 23 63 86	Dr C. JELEFF Dr C. DUCASTEL Dr J.-L. BENSOUSAN Dr P. VEYSSIER Dr C. LAMOUR
63 – PUY-DE-DÔME		
<i>Centre antirabique</i> CHU Hôtel-Dieu Pavillon Villemin-Pasteur Boulevard Léon-Malfreyt 63058 Clermont-Ferrand cedex 1	Tél. : 04 73 75 00 65 (consultations) Fax : 04 73 75 00 69	Pr J. BEYTOUT jbeytout@chu-clermontferrand.fr Dr S. DYDYSKI sdydyski@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	Dr G. GRIÈRE genevieve.griere@ch-pau.fr 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
66 – PYRÉNÉES-ORIENTALES		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Saint-Jean Service des maladies infectieuses et tropicales 20, avenue du Languedoc 66046 Perpignan	Tél. : 04 68 61 66 33	Dr H. AUMAITRE Dr M. SAADA
67 – BAS-RHIN		
<i>Centre antirabique</i> Hôpitaux universitaires de Strasbourg 1, place de l'Hôpital Service d'hygiène et de médecine préventive UF 1303 67085 Strasbourg cedex	Tél. : 03 90 24 38 39 Fax : 03 90 24 38 53	Dr C. HOMMEL christophe.hommel@chru-strasbourg.fr Dr C. LATRECH 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 D. SONDAG sondag@ch-mulhouse.fr Dr G.-C. BORS Dr S. 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

Adresses	Contacts	Médecins responsables
71 – SAÔNE-ET-LOIRE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier de Chalon-sur-Saône 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 M. LUBINEAU maurice.lubineau@ch-chalon71.fr
72 – SARTHE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service des urgences, Unité 53 Médecine X - UF 4208 194, avenue Rubillard 72037 Le Mans cedex	Tél. : 02 43 43 27 99 Fax : 02 43 43 24 39	Dr Y. LE CAM ylecam@ch-lemans.fr
73 – SAVOIE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Espace Santé publique BP 1125 73011 Chambéry cedex	Tél. : 04 79 96 51 31 Fax : 04 79 96 51 47 esp@ch-chambery.fr	Dr C. BOUCHET christiane.bouchet@ch-chambery.fr
74 – HAUTE-SAVOIE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier d'Annecy Service de médecine interne et maladies infectieuses 1, avenue du Trésum 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 J.-P. BRU Dr J. GAILLAT Dr WALTER Dr M. BENSALÉM
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 Y. ROTIVEL yrotivel@pasteur.fr Dr M. GOUDAL mgoudal@pasteur.fr Dr A. SIMON de FANTI adefanti@pasteur.fr
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.-P. LEROY jean-philippe.leroy@chu-rouen.fr
<i>Antenne antirabique</i> Hôpital J. Monod Service des Urgences Adultes BP 24 76083 Le Havre cedex	Tél. : 02 32 73 34 16 Fax : 02 32 73 31 12	Dr P. BRIQUET pbriquet@ch-havre.fr Dr A. MAUREL amaurelpobos@ch-havre.fr
77 – SEINE-ET-MARNE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Marc-Jacquet Service de réanimation 77011 Melun cedex	Tél. : 01 64 71 60 02 ou 01 64 71 60 26 Fax : 01 64 71 62 14	En attente de communication
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 M. TEXEREAU Dr J.-M. DESCAMPS

Adresses	Contacts	Médecins responsables
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 sau.secretariat@chu-amiens.fr	Pr B. NEMITZ Dr CHABALLE Dr A. LOYER loyerarnaud@chu-amiens.fr
83 – VAR		
<i>Centre antirabique</i> Hôpital d'Instruction des armées Sainte-Anne Service de Biologie médicale Boulevard Sainte-Anne 83800 Toulon-Armées	Tél. : 04 94 09 92 06 Fax : 04 94 09 96 37 labo.hiastanne@free.fr	Dr P. AGUILON Dr G. MENARD
<i>Antenne antirabique</i> Centre hospitalier général Hôpital Font-Pré 1208, avenue Colonel-Picot BP 1412 83056 Toulon cedex	Tél. : 04 94 61 61 61 Fax : 04 94 61 61 12	
86 – VIENNE		
<i>Centre antirabique</i> CHU La Milétrie Service des maladies infectieuses 350, avenue Jacques-Coeur BP 577 86021 Poitiers cedex	Tél. : 05 49 44 38 26 ou 05 49 44 40 04 Fax : 05 49 44 45 11	Dr G. 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.-A. GANDJI jean-alain.gandji@chu-limoges.fr Dr J.-P. ROGEZ
88 – VOSGES		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Jean-Monnet Fédération de médecine interne 3, avenue R. Schuman 88021 Épinal cedex	Tél. : 03 29 68 73 02 Fax : 03 29 31 05 16	Dr M.-H. SCHUMACHER marie-helene.schumacher@ch-epinal.rss.fr
<i>Centre antirabique</i> Hôpital Saint-Charles 26, rue du Nouvel-Hôpital 88187 Saint-Dié cedex	Tél. : 03 29 52 83 99 Fax : 03 29 52 83 91	Dr A. CLAUDON Dr J.-P. CELZARD Dr TRIDON
89 – YONNE		
<i>Centre antirabique</i> Centre hospitalier Service des urgences 2, boulevard de Verdun 89011 Auxerre	Tél. : 03 86 94 54 04 Poste 76954/76935/75553 Fax : 03 86 48 45 55	Dr M. DUCHE mduche@ch-auxerre.fr
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 A. KARA akara@chbm.fr Dr M. ROY-OUDET mroy-oudet@chbm.fr

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 A.-L. DAVAL (0262 90 58 62)
971 – GUADELOUPE		
<i>Centre antirabique</i> Institut Pasteur de Guadeloupe Les Abymes Morne-Jolivière BP 484 97139 Abymes cedex	Tél. : 0590 89 60 40 Fax : 0590 89 69 41	Dr F. SAINT-PERE fsaintpere@pasteur-guadeloupe.fr
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 02 Fax : 0594 30 99 16	Dr J. MORVAN jmorvan@pasteur-cayenne.fr Dr F. QUEUCHE fqueuche@pasteur-cayenne.fr Dr J.-B. MEYNAR jbmeynar@pasteur-cayenne.fr Dr B. DUPUY bdupuy@pasteur-cayenne.fr
<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 et 0594 37 20 94	
<i>Antenne antirabique</i> Centre de santé 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-Gaule 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  a 10. Les causes principales de décès rapportées sont les encéphalites. Le nombre de panenc ephalites subaiguës sclérosantes notifiées est pass e de 25 en 1980  a 3 en 1996. Au cours de la même p eriod e, le nombre d'encéphalites aiguës postrougeoleuses recensées a également beaucoup diminu e, passant de 20 à 30 cas au début des années quatre-vingt à moins de 5 cas en 1995-1996. Ces résultats peuvent être attribu es 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 vaccin es ou sont vaccin es 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 rapport es dans les départements de Provence-Alpes-Côte d'Azur (Paca). Par ailleurs, certains enfants arrivant de pays étrangers n'ont pas été vaccin es 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  a 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 touch e par l'épidémie de 2003, avec 39,4 cas pour 100 000 habitants [3]. La couverture vaccinale dans les départements de Paca  tait

3. Données du C epiDc.

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 de ce chapitre.

Références

- [1] Strebel PM, Papania MJ, Halsey NA.
Measles vaccine.
In : Plotkin S, Orenstein H eds. *Vaccines* 4th Ed.
Philadelphia : Elsevier Inc, 2004 : 389-440.
- [2] Chin J.
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-Bruhl 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 PREMIÈRE PARTIE

CODE DE LA SANTÉ PUBLIQUE

Nouvelle partie législative

Troisième partie : Lutte contre les maladies et dépendances

Livre 1^{er} : Lutte contre les maladies transmissibles

Titre 1^{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.

NOTA : L'article 1^{er} du décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 suspend cette obligation vaccinale pour certains établissements, consulter cet article.

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.

R. 3112-1 (les alinéas A et B ont été suspendus par l'article 1^{er} du décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007)

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) Pédiçures-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 11A DEUXIÈME PARTIE

Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG, publié au JORF n° 165 du 19 juillet 2007

Le Premier ministre,
Sur le rapport de la ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports,
Vu le code de la santé publique, notamment ses articles L. 3111-1, L. 3112-1, R.3112-1 et R.3112-2;
Vu l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 mars 2007,
Décrète :

Article 1

L'obligation mentionnée à l'article L. 3112-1 du code de la santé publique est suspendue pour :

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.

Article 2

La ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports est chargée de l'exécution du présent décret, qui sera publié au *Journal officiel de la République française*.

Fait à Paris, le 17 juillet 2007.

François Fillon

Par le Premier ministre : la ministre de la Santé, de la Jeunesse et des Sports,
Roselyne Bachelot-Narquin

ANNEXE 11B

Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiques, paru au *Journal officiel* n° 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/R11/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents

Adressée par la ministre de la Santé, de la
Jeunesse et des Sports
à

Mesdames et Messieurs les préfets de
région, directions régionales des affaires
sanitaires et sociales (pour diffusion et
application)

Mesdames et Messieurs les préfets de
département, directions départementa-
les des affaires sanitaires et sociales (pour
diffusion et application)

Date d'application : immédiate.

NOR : SJSP0730924C (texte non paru au
Journal officiel).

Classement thématique : santé publique et
prévention.

Résumé

Suspension de l'obligation vaccinale par le BCG pour les enfants et les adolescents avant leur entrée en collectivité au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants et adolescents les plus exposés au risque de tuberculose.

Mots-clés

Vaccination, BCG, suspension, tuberculose, enfants, adolescents, collectivité, recommandation, risque.

Textes de référence

Articles L. 3111-1, L. 3112-1, et R. 3112-1 du code de la santé publique
Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG

Textes abrogés ou modifiés

Néant

Annexes

Annexe 1 : Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 mars 2007 relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents.

Par décret du 17 juillet 2007 l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents avant l'entrée en collectivité est suspendue. En conséquence, il n'y a plus lieu d'exiger cette vaccination pour l'inscription :

- des enfants de moins de six ans accueillis :
 - dans les établissements, services et centres mentionnés à l'article L. 2324-1 du code de la santé publique;
 - dans les écoles maternelles;
 - chez les assistantes maternelles;

- dans les pouponnières et maisons d'enfants à caractère sanitaire relevant de l'article L. 2321-1 du code de la santé publique (maisons d'enfants à caractère sanitaire);

- dans les établissements mentionnés aux 1°, 2° et 3° de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles (établissements et services sociaux et médico-sociaux).

- des enfants de plus de six ans, des adolescents et des jeunes adultes qui fréquentent :

- les établissements d'enseignement du premier et du second degré ;
- les établissements mentionnés aux 1°, 2°, 3° et 4° de l'article L. 312-1 du code de l'action sociale et des familles.

La vaccination par le BCG des enfants et des adolescents est dorénavant de l'ordre de la recommandation pour ceux d'entre eux qui sont les plus exposés au risque de tuberculose. Son indication relève d'une évaluation médicale et ne doit pas interférer dans la décision d'inscription en collectivité.

Il convient de préciser que les critères d'appartenance au groupe des enfants et adolescents les plus à risque de tuberculose sont décrits dans l'avis du 9 mars 2007 du CSHPF relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents. Il s'agit des enfants qui répondent à au moins l'un des critères suivants :

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse ;
- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;
- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;
- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;
- enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;
- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

L'avis du CSHPF précise que la recommandation s'applique jusqu'à l'âge de 15 ans.

Afin de participer à la mise en place de cette recommandation, il est demandé que, lors des examens médicaux proposés aux enfants et adolescents, l'appartenance au groupe des enfants concernés

par la recommandation de vaccination soit évaluée et une vaccination par le BCG proposée, si elle n'a pas été réalisée auparavant. La vaccination par le BCG est indiquée chez ces enfants et ces adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans.

De plus, dans son avis le CSHPF recommande que :

- lors de la consultation de prévention du 4^e mois de grossesse, l'évaluation du risque de tuberculose et l'indication de la vaccination BCG soient systématiquement abordées avec les parents ;
 - lors de la consultation du 8^e jour après la naissance, une discussion sur l'indication du BCG ait lieu avec mention de la décision dans le carnet de santé (pages relatives à la surveillance médicale) ;
- Ces évaluations devront être réalisées dans toutes les maternités.

Je vous rappelle enfin que le BCG reste obligatoire pour les professions listées à l'article R.3112-2 du code de la santé publique.

La DGS adresse une note d'information sur cette évolution de la politique vaccinale par le BCG aux départements ministériels concernés par son application, au président de la conférence nationale des URML, aux sociétés savantes de pédiatrie, gynécologie obstétrique, pneumologie et maladies infectieuses, ainsi qu'aux conseils nationaux de l'ordre des médecins, des pharmaciens et des sages-femmes.

Je vous demande d'assurer une large diffusion dans vos départements et régions de ces nouvelles instructions vaccinales auprès :

- des responsables concernés dans les domaines scolaires, sociaux et sanitaires, notamment les recteurs d'académie et les conseils généraux ;
- de tous les services, établissements ou structures susceptibles d'être impactés par cette mesure.

En outre, je vous demande de vous assurer que cette nouvelle politique vaccinale par le BCG est correctement appliquée et que les enfants pour lesquels la recommanda-

tion de vaccination s'applique ont effectivement accès à la vaccination BCG notamment dans les PMI et les centres de lutte antituberculeuse ou chez les médecins libéraux.

Vous trouverez des compléments d'information dans le calendrier vaccinal 2007 (publié dans le *BEH* 2007 n° 31-32) et sur le site Internet (www.sante.gouv.fr) et Intranet du ministère de la Santé dans le dossier tuberculose.

Vous voudrez bien me tenir informé des éventuelles difficultés que vous rencontrerez dans l'application de la présente circulaire.

Pour la ministre et par délégation
Le directeur général de la Santé
Pr Didier HOUSSIN

ANNEXE 11 D

Avis du Comité technique des vaccinations et du Conseil supérieur d'hygiène publique de France du 9 mars 2007 relatif à la suspension de l'obligation de vaccination par le vaccin BCG chez les enfants et les adolescents.

Considérant d'une part :

■ l'épidémiologie de la tuberculose en France, telle que mesurée par les données de la déclaration obligatoire (art. D. 3113-6 du code de la santé publique) :

– l'incidence moyenne annuelle de la tuberculose diminue lentement après une période de stagnation. Elle était de $8,9/10^5$ en 2005 en France métropolitaine (annexe 1) ;

– cette diminution s'accompagne de fortes disparités : dans les populations de nationalité étrangère l'incidence de la tuberculose est élevée ($69,8/10^5$ en 2005), en augmentation de + 6 % sur la période 2000-2005, quand dans le même temps elle décroît dans la population de nationalité française avec un taux annuel moyen de variation de - 7 % entre 2000 et 2005 et une incidence de $4,8/100\,000$ en 2005 ;

– sur les trois dernières années, à l'exception de l'Île-de-France (incidence à $21,8/10^5$ sur la période 2003-2005), l'incidence moyenne annuelle était inférieure à $10,0/10^5$ dans toutes les régions françaises. Elle est également inférieure à $10,0/10^5$ dans les départements d'outre mer, à l'exception de la Guyane ($28,9/10^5$ sur la période 2003-2005) ;

– dans les populations de nationalité étrangère, l'incidence de la tuberculose est superposable, dans les premières années suivant l'arrivée dans le pays d'accueil, à celle du pays d'origine, notamment pour les pays de forte endémicité (annexe 2) ;

– le niveau de prévalence de la tuberculose dans la zone où une personne a passé son enfance et sa jeunesse a un impact important sur le risque de développer une tuberculose à l'âge adulte ;

– le taux d'incidence national annuel moyen des cas de tuberculose avec microscopie positive (présence de bacilles acido-alcool-résistants à l'examen microscopique direct) est évalué à $3,8/10^5$ sur la période 2003-2005 ($4,8/10^5$ en données corrigées de la sous-notification), valeur inférieure au seuil (fixé à 5) proposé par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (UNION) comme l'un des critères permettant d'envisager l'arrêt de la vaccination généralisée des enfants ;

■ les données de l'expertise collective Inserm¹, intitulée *Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie*, rendues publiques le 23 novembre 2004 ;

– l'efficacité du vaccin BCG est estimée, à 75 % pour les formes graves extrapulmonaires de l'enfant et 50 % pour les formes pulmonaires, pendant les 10 à 15 ans qui suivent cette vaccination^{2,3}, la grande majorité des études montrant l'efficacité protectrice du BCG ayant été faite sur une vaccination à la naissance, ou dans les premiers mois de vie ;

– la vaccination par le BCG protège essentiellement les sujets vaccinés et n'intervient pas, ou de manière exceptionnelle, sur la chaîne de transmission de la maladie.

1. Inserm. Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie. Expertise collective, Institut national de la santé et de la recherche médicale, Paris, 2004.

2. Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F, et al. The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infants in the prevention of tuberculosis : meta-analyses of the published literature. *Pediatrics* 1995 Jul; 96 (1 Pt 1) : 29-35.

3. Rodrigues LC, Diwan VK, Wheeler JG. Protective effect of BCG against tuberculous meningitis and military tuberculosis : a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 1993 Dec; 22 (6) : 1154-8.

- les diverses études conduites en Europe et en Amérique du Nord montrant une association entre des conditions socio-économiques défavorables et la tuberculose maladie ;
- que la tuberculose chez l'enfant, très exceptionnellement contagieuse, est presque toujours due à une contamination à partir d'un adulte bacillifère ;
- que la première mesure de prévention de la tuberculose de l'enfant, conséquence directe des considérants précédents, est le dépistage précoce des tuberculoses pulmonaires de l'adulte, la recherche active des cas secondaires d'infection tuberculeuse latente et maladie, et leur traitement bien conduit.

Considérant d'autre part :

■ les effets indésirables de la vaccination par le BCG :

- les infections généralisées par le BCG, exceptionnelles, sont le plus souvent liées à un déficit immunitaire congénital ;
- depuis janvier 2006, seul le vaccin du Statens Serum Institute de Copenhague (souche 1331), administré par voie strictement intradermique, est disponible en France suite à l'arrêt de la commercialisation du vaccin BCG par multipuncture par le laboratoire pharmaceutique producteur. L'analyse de l'ensemble des données nationales de pharmacovigilance recueillies jusqu'à ce jour par l'Afssaps met en évidence une prédominance d'effets indésirables loco-régionaux, notamment des abcès chez le nourrisson avec un taux de notifications compris entre 0,6 et 1,2 cas/1 000, du même ordre que dans les données internationales.

■ l'exemple de la Suède en matière d'arrêt de la vaccination généralisée :

- cette décision a entraîné une augmentation globale de l'incidence de la tuberculose de l'enfant, notamment, mais pas uniquement, parmi ceux vivant dans un environnement à risque, défini essentiellement par le pays d'origine de l'enfant ou de ses parents. Cette situa-

tion a conduit à un renforcement des mesures visant à vacciner les enfants vivant dans un environnement à risque, qui a permis une réduction de l'incidence de la tuberculose pédiatrique. Cependant, celle-ci n'est pas revenue à son niveau observé lors de la vaccination généralisée, y compris chez les enfants ne vivant pas dans un environnement à risque⁴ ;

■ les estimations de l'expertise collective Inserm (2004) menées sur la base des travaux de l'Institut de veille sanitaire (InVS), notamment les points suivants selon des hypothèses d'efficacité du BCG de 75 % contre les méningites et miliaires et de 50 % contre les autres formes (hypothèse de base) et de 85 % contre les méningites et miliaires et de 75 % contre les autres formes (hypothèse d'efficacité maximum) :

- l'arrêt total de la vaccination par le BCG entraînerait une augmentation non négligeable des cas de tuberculose chez les enfants de moins de 15 ans, de 320 à 800 cas par an, dont au moins 10 à 16 cas de méningites ou miliaires tuberculeuses. En outre un nombre additionnel annuel de plus de 340 cas d'infections à mycobactéries atypiques serait observé ;
- la vaccination centrée sur les enfants à risque élevé de tuberculose (risque défini par leur origine ou l'origine de leurs parents d'un pays de forte endémie), par rapport à la vaccination systématique de tous les enfants dans les conditions les plus optimistes de couverture vaccinale par voie intradermique (95 % à l'âge de 6 ans) :
 - entraînerait chaque année, parmi les enfants à faible risque, environ 80 à 200 cas supplémentaires de tuberculose selon les hypothèses d'efficacité du BCG, dont 2 à 4 cas de méningites ou miliaires tuberculeuses, ainsi

4. Avis du CTV/CSHPF du 30 septembre 2005 relatif à la vaccination par le vaccin BCG et au renforcement des moyens de la lutte contre la tuberculose en France.

qu'environ 300 cas supplémentaires d'infections à mycobactéries atypiques ;

- permettrait d'éviter chaque année environ 260 cas d'adénites supprimées et une dizaine de cas d'infections généralisées par le BCG ;

- **l'élaboration d'un programme national de lutte contre la tuberculose ;**

- **le rapport sur la levée de l'obligation vaccinale par le BCG chez les enfants ; « Synthèse et recommandation de l'audition publique des 13 et 14 novembre 2006 »** organisée par la SFSP (rapport en date du 13 décembre 2006) recommandant la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG dans certaines conditions.

1. Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, soulignent que la vaccination des enfants par le BCG ne sert en aucun cas de stratégie de remplacement à la lutte contre la tuberculose. Cette vaccination a une efficacité incertaine sur la transmission de la maladie entre adultes, qui sont, eux, la source principale de cette transmission.

2. Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, recommandent la mise en œuvre rapide et la pérennisation du programme de lutte contre la tuberculose.

3. Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, recommandent, au moment de la mise en œuvre du programme national de lutte contre la tuberculose, la suspension, chez l'enfant et l'adolescent, de l'obligation vaccinale par le vaccin BCG mentionnée dans les articles L. 3112-1 et R. 3112-1 A et B du code de la santé publique.

4. Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles,

émettent les recommandations de vaccination suivantes :

- **La vaccination BCG est fortement recommandée chez les enfants à risque élevé de tuberculose, qui répondent au moins à l'un des critères suivants :**

- enfant né dans un pays de forte endémie tuberculeuse (annexe 2) ;

- enfant dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ;

- enfant devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ;

- enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ;

- enfant résidant en Île-de-France ou en Guyane ;

- enfant dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux, notamment enfants vivant dans des conditions de logement défavorables (habitat précaire ou surpeuplé) ou socio-économiques défavorables ou précaires (en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME...) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

- **Tout enfant dont les parents demandent la vaccination doit être vacciné sauf contre-indication ;**

- **Le CTV et le CSHPF rappellent que cette vaccination est réalisée par un(e) médecin, un(e) sage-femme ou par un(e) infirmier(e) sur prescription médicale.**

5. Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, émettent les recommandations suivantes concernant la réalisation de la vaccination :

- chez les enfants à risque élevé de tuberculose (définis ci-dessus) la vaccination BCG doit être réalisée au plus tôt, si possible à la naissance ou au cours du premier mois de vie, sans nécessité d'IDR à la tuberculine préalable ;

- chez des enfants appartenant à l'une des catégories à risque élevé définies ci-dessus et non vaccinés, la vaccination doit être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans ;

- l'IDR à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois afin de rechercher une infection liée à une contamination après la naissance;
- le CTV/CSHPF rappellent que le BCG est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire⁵. Chez les enfants nés de mère infectée par le VIH, la vaccination doit être reportée jusqu'à obtention de la preuve de l'absence d'infection de l'enfant par le VIH;
- en dehors des professionnels soumis à l'obligation vaccinale listés aux articles L. 3112-1, R. 3112-1C et R. 3112-2 du code de la santé publique, le CTV/CSHPF ne recommandent pas la vaccination BCG après l'âge de 15 ans.

6. Le Comité technique des vaccinations et le Conseil supérieur d'hygiène publique de France, section des maladies transmissibles, recommandent, de plus :

- que, lors de la consultation de prévention du 4^e mois de grossesse, l'évaluation du risque de tuberculose et l'indication de la vaccination BCG soient systématiquement abordés avec les parents;
- que, lors de la consultation du 8^e jour après la naissance, une discussion sur l'indication du BCG ait lieu avec mention de la décision dans le carnet de santé (pages relatives à la surveillance médicale);
- que les trois certificats de santé soient adaptés pour permettre d'évaluer cette

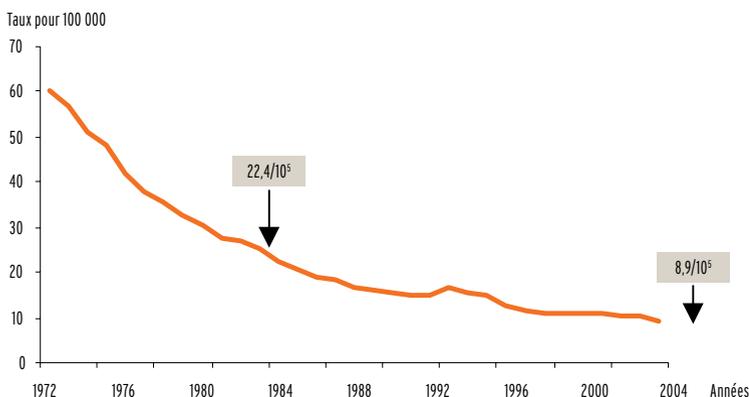
nouvelle politique vaccinale, notamment la couverture vaccinale;

- qu'au cours de leurs stages pratiques d'études médicales, les étudiants en médecine aient obligatoirement à faire preuve de leur capacité à réaliser correctement une injection par voie intradermique chez le jeune enfant;
- que des actions spécifiques de formation à la pratique de l'injection par voie intradermique chez le jeune enfant soient mises en œuvre rapidement sur l'ensemble du territoire français pour les médecins, sages-femmes et infirmières en exercice;
- que pour faciliter l'injection intradermique des aiguilles courtes ultrafines soient utilisées;
- dans l'attente d'un avis complémentaire, les professionnels visés aux articles L. 3112-1, R. 3112-1C et R. 3112-2 du code de la santé publique demeurent soumis à l'obligation vaccinale par le BCG.

5. Conformément à l'article 1 de l'arrêté du 13 juillet 2004 (JO du 29 juillet 2004) relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculitiques.

Annexe 1

Évolution de l'incidence de la tuberculose (taux pour 100 000 habitants), France métropolitaine, 1972-2005 (InVS)



Annexe 2

Les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse, selon les estimations de l'OMS⁶, et en tenant compte de certaines imprécisions liées aux difficultés du recueil fiable des données épidémiologiques dans certains pays, sont :

- le continent africain dans son ensemble;
- le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et Moyen-Orient;

- les pays d'Amérique centrale et du Sud;
- les pays d'Europe centrale et de l'Est, y compris les pays de l'ex-URSS;
- dans l'Union européenne : Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie.

6. Données tirées du rapport de l'OMS 2006 *Global Tuberculosis control*, p. 29, fig 3, « Estimated TB incidence rates, 2004. »

ANNEXE 12

Les sites utiles sur la vaccination

En France

- **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**
<http://afssaps.sante.fr>
Résumés des caractéristiques du produit : rubrique « Répertoire des spécialités pharmaceutiques »
- **Haute Autorité de santé**
<http://www.has-sante.fr>
- **Haut Conseil de la santé publique**
<http://www.hcsp.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 2008*
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
 - *Santé des voyageurs et recommandations sanitaires 2008*
http://www.invs.sante.fr/beh/2008/25_26/beh25_26_2008.pdf
- **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé**
<http://www.inpes.sante.fr>
(*Guide des vaccinations* et autres documents sur les vaccinations)
- **Institut Pasteur**
<http://www.pasteur.fr>
<http://cmip.pasteur.fr/csmedvoy.html>
- **Institut Pasteur de Lille**
<http://www.pasteur-lille.fr>
- **Ministère chargé de la santé**
<http://www.sante.gouv.fr>
Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France
Avis du Haut Conseil de la santé publique

- **Office national d'indemnisation des accidents médicaux**
<http://www.oniam.fr>
- **Société française de pédiatrie**
<http://www.sfpediatrie.com>
- **Société française de santé publique**
<http://www.sfsp.fr>

Dans le monde

- **Agence de santé publique du Canada**
<http://www.phac-aspc.gc.ca>
 - *Guide canadien des vaccinations*
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index.html>
- **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 10th edition 2008
<http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook>
- **European Medicines Agency**
<http://www.emea.europa.eu>
- **EUVAC.NET : A surveillance community network for vaccine preventable diseases**
<http://www.euvac.net>
- **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
- **Plan de vaccination suisse 2008**
http://www.infovac.ch/index2.php?option=com_docman & task = docget & Itemid = 95 & id = 16
- **Vacc. info**
Les recommandations officielles de vaccination en communauté française de Belgique
<http://www.vaccination-info.be/vaccination/vaccination.html>

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 (actuelle HAS)
ARN	Acide ribonucléique
ASB	Anticorps sérique bactéricide
ASC-US	Anomalie des cellules épithéliales de signification indéterminée (atypical squamous cells of undetermined significance)
ASMR	Amélioration du service médical rendu
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
C-Clin	Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales
CDC	<i>Centers for Disease Control</i> (Atlanta)
Ce	Vaccin coquelucheux à corps bactériens entiers
CE	Conseil d'État
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
CHSCT	Comité d'hygiène, de sécurité et des conditions de travail
CIN	Néoplasies cervicales intra-épithéliales
Circ	Centre international de recherche sur le cancer
Clin	Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CM2	Cours moyen deuxième année
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
CMVI	Comité des maladies liées au voyage et des maladies d'importation
Cnamts	Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés
CNR	Centre national de référence
COM	Collectivité d'outre-mer
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 (voir Irdes)
CRPV	Centre régional de pharmacovigilance
CSHPF	Conseil supérieur d'hygiène publique de France
CSP	Comité des spécialités pharmaceutiques
CSP	code de la santé publique
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
DHOS	Direction de l'hospitalisation et de l'organisation des soins
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
Drass	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
dTcaP	Vaccin diphtérique et coquelucheux à concentration réduite, tétanique et poliomyélitique
dTP	Vaccin diphtérique à concentration réduite, tétanique et poliomyélitique inactivé
DTP	Vaccin diphtérique à concentration normale, tétanique et poliomyélitique inactivé
E	
EHPAD	Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EJ	Encéphalite japonaise
Elisa	<i>Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay</i>
EMA	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>
Epiriv	Réseau des laboratoires hospitaliers de virologie
F	
FCU	Frottis cervico-utérin
FHA	Hémagglutinine filamenteuse
FNPEIS	Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires
G	
GEIG	Groupe d'études et d'information sur la grippe
Gers	Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques
Grog	Groupement régional d'observation de la grippe
H	
HAS	Haute Autorité de santé
HB	Hépatite B
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> de type b
HLA	Human Leucocytes Antigens
HMO	Health Maintenance Organization
HPV	<i>Human Papilloma Virus</i> (papillomavirus humain)
I	
IC	Intervalle de confiance
IDR	Intradermoréaction
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
Irdes	Institut de recherche et documentation en économie de la santé (ex-Credes)
IST	Infection sexuellement transmissible
J	
JO	<i>Journal officiel</i>
L	
LCR	Liquide céphalorachidien
LNE	Laboratoire national d'essais
LSIL	Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (Low-grade squamous intraepithelial lesion)
M	
MMWR	<i>Morbidity and Mortality Weekly Report</i>
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	
RCP	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 (actuel InVS)
RFFIT	<i>Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test</i>
RSE	Réseau de surveillance des entérovirus
RSI	Règlement sanitaire international
RTC	Récepteur de la cellule T
RT-PCR	<i>Reverse Transcription - Polymerase Chain Reaction</i>
S	
SA	Semaine d'aménorrhée
SC	Sous-cutané

SEP	Sclérose en plaques
Sesi	Service des statistiques, des études et des systèmes d'information (actuelle Drees)
SMR	Service médical rendu
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
U	
UE	Union européenne
UFC	Unité formant colonies
UFP	Unité formant plages
UI	Unité internationale
UMR-S	Unité mixte de recherche en santé
Uncam	Union nationale des caisses d'assurance maladie
UPMC	Université Pierre-et-Marie Curie
UPRE	Unité postulante de recherche et d'expertise
USPPI	Urgences de santé publique de portée internationale
V	
VaIN	Néoplasie vaginale intra-épithéliale
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VHC	Virus de l'hépatite C
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VIN	Néoplasie vulvaire intra-épithéliale
VPI	Vaccin poliomyélitique inactivé
VPO	Vaccin poliomyélitique oral
VRS	Virus respiratoire syncytial
VZV	Virus zona-varicelle
Y	
YEL-AND	Yellow fever vaccine-Associated Neurologic Disease
YEL-AVD	Yellow fever vaccine-Associated Viscerotropic Disease

Liste des tableaux et des figures

Calendrier vaccinal 2008

- 30 **Tableau I** : Calendrier de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons
- 46 **Tableau** : Calendrier des vaccinations 2008. Tableau synoptique

Vaccination de populations spécifiques

- 50 **Tableau I** : Vaccination des allergiques – Constituants des vaccins pouvant être responsables d'allergies
- 54 **Tableau II** : Vaccination des adultes infectés par le VIH
- 62 **Tableau III** : Calendrier vaccinal dans les armées
- 63 **Tableau IV** : Vaccinations des professionnels de santé dans les armées — fiche technique spécifique
- 72 **Tableau V** : Tableau synthétique sur les vaccinations des personnels de santé

Principes et bases immunologiques de la vaccination

- 79 **Tableau I** : Dates de développement des différents vaccins
- 87 **Tableau II** : Morbidité et mortalité annuelles aux États-Unis avant l'introduction d'une vaccination spécifique

Aspects pratiques des vaccinations

- 93 **Tableau I** : Rattrapage des vaccinations chez les personnes de moins de 16 ans jamais vaccinées
- 94 **Tableau II** : Rattrapage des vaccinations chez les personnes de 16 ans ou plus jamais vaccinées

Suivi et évaluation des programmes de vaccination

- 132 **Figure 1** : Couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite,

enfants âgés de 24 mois, France, 1985-2004

133 **Figure 2** : Couverture vaccinale rougeole-rubéole, enfants âgés de 24 mois, France, 1985-2004

138 **Tableau I** : Les modalités de la surveillance de certaines maladies évitables par vaccination

Objectifs de l'OMS en Europe

151 **Tableau I** : Objectifs de maîtrise des maladies évitables par vaccination pour la Région européenne de l'OMS revus en 2005

Calendriers vaccinaux dans le monde

152 **Tableau I** : Calendrier de vaccination des enfants recommandé par l'OMS, programme élargi de vaccination

154 **Tableau II** : Calendriers de vaccination des enfants, pratiqués dans certains pays industrialisés

La vaccination contre la coqueluche

167 **Figure 1** : Coqueluche : morbidité et mortalité en France

168 **Figure 2** : Nombre et âge des cas de coqueluche du réseau Renacoq 1996-2005 : enfants jusqu'à 16 ans

169 **Tableau I** : Composition en antigènes pertussiques des vaccins coquelucheux acellulaires combinés (par dose vaccinale)

La vaccination contre la diphtérie

177 **Figure 1** : Diphtérie : morbidité et mortalité, France, 1945-2007

La vaccination contre l'encéphalite à tiques

184 **Figure 1** : Carte de la répartition géographique de l'encéphalite à tiques en Europe

La vaccination contre la fièvre jaune

194 **Figure 1** : Carte des zones d'endémicité amarile en Amérique et en Afrique

La vaccination contre la grippe saisonnière

207 **Tableau I** : Vaccination antigrippale de l'enfant

210 **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

213 **Figure 1** : Nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, 1985-2006

214 **Figure 2** : Méningites à *Haemophilus influenzae* : incidence chez les enfants de moins de 5 ans, France 1991-2006

La vaccination contre l'hépatite A

221 **Tableau I** : Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes

221 **Tableau II** : Vaccins pédiatriques contre l'hépatite A

La vaccination contre l'hépatite B

235 **Tableau I** : Modalités de la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson

La vaccination contre les infections invasives à méningocoque

246 **Figure 1** : Taux d'incidence des cas d'infections invasives à méningocoque en France de 1985 à 2006

248 **Figure 2** : Évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoques de sérogroupes B, C, W135 et Y

La vaccination contre les oreillons

257 **Figure 1** : Incidence des oreillons et des méningites ourliennes en France, 1983-2006

La vaccination contre les infections à papillomavirus humains

263 **Figure 1** : Tendances chronologiques des taux standardisés (monde) d'incidence et de mortalité du cancer du col de l'utérus (cancer invasif et micro-invasif) – France

264 **Figure 2** : Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV

265 **Figure 3** : Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2005 (courbes transversales) du cancer du col de l'utérus – France (taux bruts)

266 **Tableau I** : Composition quantitative en substances actives et en adjuvant des vaccins papillomavirus

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

275 **Figure 1** : Nombre d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, France, 1987-2006

275 **Figure 2** : Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2006

276 **Figure 3** : Incidence pour 100 000 enfants de moins de 2 ans des méningites à pneumocoque selon le sérotype vaccinal ou non vaccinal, France 2001-2006

La vaccination contre la poliomyélite

285 **Figure 1** : La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2007

286 **Figure 2** : Origine des cas de poliomyélite en France, 1977-2000

La vaccination contre la rage

299 **Tableau I** : Conduite à tenir pour le traitement après exposition

La vaccination contre le rotavirus

303 **Figure 1** : Présentation clinique de l'infection chez l'enfant hospitalisé

305 **Tableau I** : Composition en substances actives des vaccins rotavirus par dose

306 **Tableau II** : Schéma de vaccination et durée de conservation des deux vaccins

La vaccination contre la rougeole

311 **Figure 1** : Évolution de l'incidence de la rougeole clinique en France et de la couverture vaccinale à 24 mois (1985-2005)

312 **Figure 2** : Données de mortalité rougeole en France, 1979-2002

La vaccination contre la rubéole

321 **Figure 1** : Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives, France métropolitaine, 1976-2006

La vaccination contre le tétanos

337 **Figure 1** : Le tétanos en France, de 1955 à 2005 : morbidité et mortalité

339 **Tableau I** : Prise en charge des blessures potentiellement tétaniques

La vaccination par le BCG et les tests tuberculiniques

342 **Figure 1** : Incidence de la tuberculose selon la nationalité, France métropolitaine, 1993-2006

La vaccination contre la varicelle

355 **Figure 1** : Taux d'incidence hebdomadaire de la varicelle, janvier 1991-juin 2008

Annexe 2

373 **Tableaux** : Vaccins disponibles en France

Annexe 7

390 **Tableau** : Composition des vaccins D, T, C, Polio, Hib, HB

Annexe 10

417 **Tableau I** : Les risques de complications graves de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole

Conception graphique originale **SCRIPTA** - Céline Farez, Virginie Rio
Illustration de couverture **Fabien Hahusseau**
Maquette et réalisation **Philippe Ferrero**
Photogravure et impression **Fabrègue**

Août 2008