Guide des vaccinations

Édition 2012

Guide des vaccinations

Édition 2012

Direction générale de la santé
Comité technique des vaccinations

www.inpes.sante.fr
inpes
éditions

Direction de la collection **Thanh Le Luong**
Édition **Marie-Frédérique Cormand**

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.

Pour nous citer :
Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations.
Guide des vaccinations. Édition 2012. Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012 : 488 p.

ISBN 978-2-9161-9228-4

Préambule

Le Guide des vaccinations 2012 *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 vaccinations[1] *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 novembre 2011.*

Le Guide des vaccinations 2012 *est mis à la disposition du public sur le site Internet du ministère chargé de la Santé*[2] *et celui de l'Inpes*[3].

1. Comité technique permanent dépendant de la commission spécialisée Maladies transmissibles du Haut Conseil de la santé publique. Voir la composition du Comité technique des vaccinations en Annexe 1.
2. En ligne : http://www.sante.gouv.fr
3. En ligne : http://www.inpes.sante.fr

Remerciements

Remerciements à tous les auteurs et collaborateurs qui ont participé à la rédaction et à la relecture de ce guide et de ses versions antérieures, sous la responsabilité de **Nicole Guérin**.

Dominique Abiteboul
Delphine Antoine
Denise Antona
Brigitte Autran
Emmanuel Belchior
Jean Beytout
Isabelle Bonmarin
Hervé Bourhy
Anne-Laure Brisson
Sophie Casanova
Didier Che
Annette Colonnier
Élisabeth Couturier
Gilles Delmas
François Denis
Pascaline de Clerck
Jean-Marc Di Guardia
Dominique Escourolle
Daniel Floret
Estelle Fœillet
Jean-Marc Garnier
Joël Gaudelus
Scarlett Georges
Catherine Goujon
Emmanuel Grimprel
Catherine Guichard
Nicole Guiso
Jean-Paul Guthmann
Sabine Henry
Alexis Jacquet
Christine Jestin
Sandra Kerzanet
Jean-Louis Koeck
Axel Lambert de Rouvroit
Odile Launay
Lionel Lavin
Agnès Lepoutre
Daniel Lévy-Bruhl
Danièle Manfredi
Nathalie Manteau
Isabelle Morer
Élisabeth Nicand
Isabelle Parent du Châtelet
Marie-Claire Paty
Hélène Peigue-Lafeuille
Anne Perrocheau
Christian Perronne
Guillemette Rabin-Costy
Florence Ribadeau-Dumas
Côme de Sauvebeuf
Jean-Luc Schmitt
Claire-Anne Siegrist
Aude Simoni-Thomas
Emmanuelle Varon
Sophie Vaux

Sommaire

11 **Avant-propos**

17 **Partie I : Guide pratique**

21 **Aspects pratiques des vaccinations**

33 **Les différentes vaccinations**
35 Vaccination contre le choléra
40 Vaccination contre la coqueluche
50 Vaccination contre la diphtérie
57 Vaccination contre l'encéphalite à tiques
64 Vaccination contre l'encéphalite japonaise
70 Vaccination contre la fièvre jaune
81 Vaccination contre la grippe saisonnière
93 Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b
99 Vaccination contre l'hépatite A
108 Vaccination contre l'hépatite B
123 Vaccination contre la leptospirose
128 Vaccination contre les infections invasives à méningocoque
142 Vaccination contre les oreillons
149 Vaccination contre les infections à papillomavirus humains
160 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque
172 Vaccination contre la poliomyélite
181 Vaccination contre la rage
192 Vaccination contre le rotavirus
201 Vaccination contre la rougeole
213 Vaccination contre la rubéole
223 Vaccination trivalente contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
230 Vaccination contre le tétanos
236 Vaccination contre la tuberculose par le BCG et les tests tuberculiniques
246 Vaccination contre la typhoïde
250 Vaccination contre la varicelle
256 Vaccination contre le zona

263 | **Vaccination de populations spécifiques**
275 | **Vaccination des voyageurs**
281 | **Calendriers vaccinaux dans le monde**
285 | **Vaccination des militaires**
293 | **Vaccinations pour les personnels de santé**
305 | **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011**

347 | **Partie II : Guide théorique**

351 | **Principes et bases immunologiques de la vaccination**
363 | **Mise au point des vaccins, mise sur le marché et surveillance des effets indésirables**
369 | **Élaboration de la politique vaccinale**
385 | **Réparation, indemnisation et responsabilité**
395 | **Suivi et évaluation des programmes de vaccination**
416 | **Opinions et comportements vis-à-vis de la vaccination**

423 | **Partie III : Annexes**

425 | Annexe 1. Composition du Comité technique des vaccinations
427 | Annexe 2. Vaccins disponibles en France
431 | Annexe 3. Formulaire de « Déclaration d'effet indésirable »
437 | Annexe 4. Centres nationaux de référence 2012-2016
441 | Annexe 5. Centres régionaux de pharmacovigilance
445 | Annexe 6. Centres de vaccination anti-amarile
456 | Annexe 7. Centres et antennes de vaccination antirabique
467 | Annexe 8. Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole

474 | Sites Internet utiles sur la vaccination
477 | Abréviations, sigles et acronymes utilisés dans cet ouvrage
483 | Liste des tableaux et des figures

Avant-propos

La vaccination est une avancée technologique considérable, résumée dans la citation de Stanley Plotkin : « The impact of vaccination on the health of the world's people is hard to exagerate. With the exception of safe water, no other modality, not even antibiotics, has had such a major effect on mortality reduction and population growth*»*[1]*. Il s'agit aussi d'une des techniques médicales qui a suscité le plus de controverses et de comportements contradictoires : adhésion très satisfaisante dans les enquêtes, contrastant avec des couvertures vaccinales difficiles à optimiser. La demande de vaccin est très forte en cas de menace infectieuse ressentie, alors que l'acceptabilité est médiocre lorsque ce vaccin est disponible. La pandémie grippale en est un bel exemple. Paradoxe entre une demande interventionniste (pourquoi le vaccin contre la rougeole n'est-il pas obligatoire ?) et les allégations d'atteinte aux libertés individuelles.*
Bref, l'adhésion ou la résistance aux vaccinations est liée à des phénomènes complexes et multiformes qu'il ne sera jamais aisé de résoudre.

Depuis la dernière mise à jour de ce Guide, deux événements marquants impliquant la vaccination sont survenus :

1. *« À l'exception de l'eau potable, aucune mesure, y compris les antibiotiques, n'a eu d'effet aussi important que la vaccination, sur la mortalité et la croissance de la population mondiale. »*

- La pandémie grippale à virus A (H1N1) pdm09 *qui a fortement mobilisé le système d'expertise entre juin 2009 et janvier 2010. Les points marquants des recommandations du Comité technique des vaccinations (CTV)/Haut Conseil de la santé publique (HCSP) ont été la demande à pouvoir disposer, à côté des vaccins contenant un adjuvant de type squalène utilisés dans le reste de l'Europe, d'un vaccin sans adjuvant pour certaines catégories de population. Il a fallu définir les cibles vaccinales et les ordres de priorité en fonction de la mise à disposition progressive des vaccins. Il a fallu adapter les posologies des différents vaccins en fonction des résultats des essais, avec notamment le passage de deux à une dose pour la majeure partie de la population. Comme dans la plupart des pays qui nous entourent, l'adhésion à la vaccination a été faible du fait de l'absence de perception de la population d'un risque réel lié à la maladie, des polémiques,* a posteriori, *injustifiées sur la sécurité des vaccins, et d'un rejet des professionnels de santé du système de vaccination organisé. En outre, les vaccins ont été disponibles alors que le pic épidémique était largement entamé, voire dans sa phase de décroissance. Lorsque seront éteintes les polémiques, des enseignements très précieux seront tirés de cette expérience.*

- Une épidémie de rougeole *a démarré en 2008 et n'a fait que s'accentuer depuis. L'âge de survenue de la maladie a glissé dans deux directions : vers les nourrissons de moins de 1 an et vers les adultes, tranches d'âge où la rougeole est plus grave. De fait, de nombreux malades sont hospitalisés et l'on observe des complications pulmonaires graves, des encéphalites et des décès. En dépit d'une amélioration de la couverture vaccinale des nourrissons — où la barre des 90 % à une dose a enfin été franchie —, l'épidémie se poursuit du fait de notre incapacité à effectuer la vaccination de rattrapage des enfants, adolescents et adultes jeunes, qui représentent une importante poche de sujets réceptifs. Le nombre élevé de cas survenus dans la tranche d'âge 20-30 ans, le pourcentage de sujets réceptifs et la proportion élevée de personnes vaccinées à une dose dans cette tranche d'âge ont amené récemment à recommander un rattrapage à deux doses pour toutes les personnes nées après 1980.*

La modification la plus importante des dernières années a été l'introduction de la vaccination contre les infections invasives à méningocoque C *(IIMC). Bien que ce sérogroupe ne représente qu'environ un tiers des infections à méningocoque et que son incidence soit plutôt en baisse, les IIMC représentent deux cents cas annuels d'une maladie grave, d'évolution parfois foudroyante avant même qu'un traitement efficace ait pu être mis en route. La trentaine de*

décès annuels et les séquelles graves des purpura fulminans *sont devenues difficiles à justifier face à une prévention vaccinale possible qui a largement fait la preuve de son efficacité et de son innocuité dans les pays européens qui vaccinent, certains depuis plus de dix ans. La France est devenue un des pays d'Europe où l'incidence des IIMC est la plus forte, avec des foyers d'hyperendémie nécessitant la mise en place de campagnes vaccinales lourdes sur le plan logistique. Le choix a été fait de vacciner avec une dose les enfants de 12 à 24 mois. Une immunité de groupe est nécessaire pour protéger les petits nourrissons, concernés par la maladie mais pas par la vaccination. L'extension des recommandations vaccinales jusqu'à 24 ans inclus est censée instaurer cette immunité de groupe. Un an après l'introduction au calendrier vaccinal, ces recommandations paraissent peu suivies, surtout dans le cadre du rattrapage et nécessitent que soient mises en place des actions de promotion de cette vaccination.*

La vaccination des nourrissons contre les infections invasives à pneumocoque (IIP) par un vaccin conjugué est l'objet de préoccupations. En effet, et pour la première fois dans l'histoire de la vaccination, la modification en quelques années de l'épidémiologie des IIP a abouti à une baisse importante de l'efficacité du vaccin Prevenar®, la grande majorité des IIP observées chez l'enfant étant désormais liée à des sérotypes de pneumocoque non contenus dans le vaccin. La pression de sélection exercée par le vaccin est probablement un facteur déterminant mais pas exclusif du remplacement de souches (l'incidence des IIP de sérotype 19A ayant aussi augmenté dans les pays qui ne vaccinaient pas). Par ailleurs, et contrairement à ce qui a été observé aux États-Unis, l'impact de cette vaccination en France a été limité, ne permettant qu'une réduction de l'ordre de 30 % de l'incidence des méningites à pneumocoque chez les enfants de moins de 2 ans. Un effet limité d'immunité de groupe a été observé. Un nouveau vaccin comportant les sérotypes émergents est désormais disponible. L'évolution de l'épidémiologie des IIP dans les années à venir va être un point crucial, en sachant qu'on ne pourra pas indéfiniment augmenter le nombre de sérotypes contenus dans le vaccin. Par ailleurs, il conviendra de ne pas répéter les erreurs (couverture vaccinale insuffisante et très progressive, retard au début de la vaccination, non-administration du rappel) qui ont probablement contribué à limiter l'installation de l'immunité de groupe.

La vaccination contre la grippe saisonnière *a également subi quelques modifications dans le but d'harmoniser les recommandations du CTV/HCSP et la liste des maladies qui justifient l'envoi*

de bons de vaccination gratuits par l'Assurance Maladie. Ainsi, ont été ajoutés les insuffisances respiratoires quelle qu'en soit la cause, diverses pathologies cardiaques dont les insuffisances coronariennes, les antécédents d'accident vasculaire cérébral. Il est probable qu'à la lumière de l'expérience de la pandémie et de l'arrivée de nouveaux types de vaccins, la stratégie de vaccination contre la grippe saisonnière soit révisée dans les années prochaines.

Que dire enfin de l'évolution des programmes vaccinaux préexistants*, notamment de ceux mis en route récemment. La stratégie de vaccination par le* BCG *des enfants à risque se révèle difficile à appliquer, surtout hors Ile-de-France. La vaccination contre les* papillomavirus *s'est mise en place mais majoritairement dans le cadre du rattrapage. La couverture vaccinale de la population cible reste insuffisante. Même si le fait de disposer désormais de deux vaccins considérés comme équivalents pourrait contribuer à améliorer cette couverture, il faudra probablement s'interroger sur l'âge de la vaccination et surtout sur ses modalités d'administration.*

Une note d'optimisme pour terminer : la vaccination contre l'hépatite B*, en panne depuis des années, a franchement redémarré chez le nourrisson probablement du fait du remboursement du vaccin hexavalent, qui favorise sa réalisation.*

L'épisode pandémique a fortement ébranlé le système, contesté l'expertise et fait la part belle aux groupes minoritaires remettant en cause les fondements même de la vaccination et niant ses bienfaits. Souhaitons un retour à plus de sérénité permettant de réfléchir dans le calme sur les problèmes de fond.

Professeur Daniel Floret
Président du Comité technique des vaccinations
Haut Conseil de la santé publique

GUIDE PRATIQUE

21 Aspects pratiques des vaccinations

33 Les différentes vaccinations
35 **Vaccination contre le choléra**
40 **Vaccination contre la coqueluche**
50 **Vaccination contre la diphtérie**
57 **Vaccination contre l'encéphalite à tiques**
64 **Vaccination contre l'encéphalite japonaise**
70 **Vaccination contre la fièvre jaune**
81 **Vaccination contre la grippe saisonnière**
93 **Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b**
99 **Vaccination contre l'hépatite A**
108 **Vaccination contre l'hépatite B**
123 **Vaccination contre la leptospirose**
128 **Vaccination contre les infections invasives à méningocoque**
142 **Vaccination contre les oreillons**
149 **Vaccination contre les infections à papillomavirus humains**
160 **Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque**
172 **Vaccination contre la poliomyélite**
181 **Vaccination contre la rage**
192 **Vaccination contre le rotavirus**

201 | **Vaccination contre la rougeole**
213 | **Vaccination contre la rubéole**
223 | **Vaccination trivalente contre la rougeole, les oreillons et la rubéole**
230 | **Vaccination contre le tétanos**
236 | **Vaccination contre la tuberculose par le BCG et les tests tuberculiniques**
246 | **Vaccination contre la typhoïde**
250 | **Vaccination contre la varicelle**
256 | **Vaccination contre le zona**

263 | Vaccination de populations spécifiques

275 | Vaccination des voyageurs

281 | Calendriers vaccinaux dans le monde

285 | Vaccination des militaires

293 | Vaccinations pour les personnels de santé

305 | Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011

Aspects pratiques des vaccinations

La vaccination est un acte médical qui demande le respect de certaines règles, précautions et techniques avant, pendant et après le geste vaccinal proprement dit.

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 concernée doit être mentionnée sur le carnet de santé.

LES FAUSSES CONTRE-INDICATIONS

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 qui engage la responsabilité du professionnel de santé (médecin, sage-femme) qui la prescrit. 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 les bénéfices qu'elle peut en attendre et aussi la possibilité d'éventuels effets indésirables.

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 des composants du vaccin (*voir Vaccination des personnes allergiques*).

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

Dans la plupart des cas, **la réaction anaphylactique** 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 croissant au niveau du visage et de la bouche ;
  – des signes respiratoires : éternuements, toux, respiration sifflante et laborieuse ;
  – une hypotension évoluant parfois vers l'état de choc et le collapsus cardiovasculaire.
- Plusieurs gestes sont à effectuer 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, etc. ;

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'adrénaline[e] au 1/1 000[e] (dénomination commerciale Adrénaline Aguettant® ou Adrénaline Cooper®) par voie sous-cutanée ou intramusculaire, dans le membre opposé à celui où a été inoculé 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 d'hospitaliser le patient au moins douze heures.

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

LES SITES DE VACCINATION ET LES VOIES D'ADMINISTRATION

VOIES SOUS-CUTANÉE ET INTRAMUSCULAIRE

La plupart des vaccins sont injectés par voie sous-cutanée ou intramusculaire.

On désinfectera rigoureusement la peau avec de l'alcool ou un antiseptique, en attendant le séchage quelques secondes et en vérifiant qu'il ne persiste aucun excédent liquide (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, etc.) et optionnelle pour certains vaccins polyosidiques 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 contre l'hépatite B). L'injection de certains vaccins dans la fesse de nourrissons a pu être à l'origine de paralysies sciatiques.

---

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.

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'existence 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 cinq minutes. La vaccination peut être aussi faite dans le deltoïde avec une aiguille fine suivie d'une compression forte et prolongée.

VOIE INTRADERMIQUE

La voie intradermique 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 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 : la 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

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'autorisation de mise sur le marché (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 administrant les doses vaccinales manquantes par rapport au schéma vaccinal recommandé. Cette pratique 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 précédente est très éloignée dans le temps. L'inconvénient est, bien sûr, de retarder la protection.

LE RATTRAPAGE

VACCINATION DES PERSONNES JAMAIS VACCINÉES

■ Pour l'immunisation des **enfants non encore vaccinés et âgés de 1 an et plus**, le schéma pour les aligner sur le calendrier vaccinal français est présenté au **tableau I** (adapté des recommandations de l'Office fédéral de la santé publique, Suisse).

Tous les enfants non vaccinés âgés de 12 mois et plus et les personnes nées depuis 1980 doivent recevoir deux doses de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole (ROR) à au moins un mois d'intervalle, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies.

TABLEAU I

Vaccinations des personnes de 1 à 15 ans jamais vaccinées

Antigènes	Primovaccination	Premier rappel	Deuxième rappel	Nombre total de doses
1-5 ans				
DTCaPolio Hib HB	Mois 0 : DTCaPolio, Hib, HB Mois 2 : DTCaPolio, HB	Mois 8 à 12 : DTCaPolio, HB	À 6 ans ou plus de deux ans après 1er rappel : DTCaPolio	4 1 3
Pneumo 13	À deux mois d'intervalle si moins de 2 ans d'âge			2
ROR	À au moins un mois d'intervalle			2
Méningo CC				1
6-10 ans				
DTCaPolio HB	Mois 0 : DTCaPolio, HB Mois 2 : DTCaPolio, HB	Mois 8 à 12 : DTCaPolio, HB	À 11-13 ans ou plus de deux ans après 1er rappel : DTPolio	4 3
ROR	À au moins un mois d'intervalle			2
Méningo CC				1
11-15 ans				
DTCaPolio HB	Mois 0 : DTCaPolio, HB Mois 2 : DTCaPolio, HB	Mois 8 à 12 : DTCaPolio, HB	Tous les dix ans : dTPolio	3
ROR	À au moins un mois d'intervalle			2
Méningo CC				1

Tous les enfants jamais vaccinés contre les infections invasives à méningocoque C doivent recevoir une dose de vaccin méningococcique conjugué C (MCC) à partir de l'âge de 12 mois et jusqu'à 24 ans.

- Pour l'**adulte jamais vacciné**, le **tableau II** de rattrapage s'applique.

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 dix ans (dTPolio)
ROR	2	À au moins un mois d'intervalle, si née depuis 1980		
Méningo CC	1	Si moins de 25 ans		

* Première dose **dTcaPolio**.

VACCINATIONS EN RETARD

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 selon les recommandations. 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.

STATUT VACCINAL INCERTAIN OU INCONNU

- 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, ou polio à une personne éventuellement déjà immunisée.

Pour la vaccination DTCa, 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 anamnestique, l'enfant a sûrement été vacciné auparavant et son schéma vaccinal peut être considéré comme complet.

Avant la vaccination contre l'hépatite B, et si l'enfant est originaire d'un pays endémique, il peut être souhaitable d'effectuer un contrôle sérologique (Ag

HBs et Ac anti-HBs) qui permettra de savoir si l'enfant a déjà été infecté ou vacciné et s'il est porteur chronique de l'antigène HBs.

- Pour les **adolescents,** utiliser de préférence, en cas de doute sur une vaccination antérieure, un vaccin combiné diphtérie-tétanos-polio sous-dosé en anatoxine diphtérique.
- Pour l'**adulte** correctement vacciné dans l'enfance (5 doses de DTPolio), la règle est de se contenter d'un rappel.

En cas de risque particulier (plaie tétanigène), se référer aux recommandations du chapitre *Vaccination contre le tétanos page 230*.

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 diminuent le nombre d'injections, améliorent l'acceptabilité, allègent les calendriers et permettent d'augmenter la couverture vaccinale.

On distingue :

- *les combinaisons vaccinales*, où les différents vaccins sont mélangés dans une même seringue, parfois extemporanément ; seules les combinaisons étudiées, reconnues, sont autorisées ;
- *les co-administrations* – où les différents vaccins sont administrés au même moment et à la même personne – mais en des sites séparés : par exemple, le vaccin hexavalent D, T, coqueluche, poliomyélite inactivé, Hib et hépatite B, d'une part, et le vaccin pneumococcique conjugué, d'autre part ;
- *les associations occasionnelles* 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, par exemple :

– 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,

– 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 DES VACCINS ET L'ÉLIMINATION DES VACCINS PÉRIMÉS ET DES SERINGUES USAGÉES

Dès leur réception, les vaccins 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. Il faut s'assurer que la chaîne du froid a été respectée au cours du transport dans des boîtes isothermes ou des conditionnements réfrigérants.

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. Ils 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 (CSP). Un guide détaillé *Élimination des déchets d'activités de soins à risques* et un dépliant plus synthétique destiné aux professionnels de santé libéraux, intitulé *Déchets d'activités de soins à risques infectieux : Comment les éliminer ?*, sont disponibles sur le site Internet[2] du ministère de la Santé.

LA CERTIFICATION INDIVIDUELLE DE LA VACCINATION

Toute vaccination doit être consignée sur le carnet de santé de l'enfant ou de l'adulte[3]. À défaut, un certificat sera délivré. Doivent figurer sur ces documents, en plus des informations relatives à la personne vaccinée, la date, la marque du vaccin et son lot de fabrication, ainsi que le nom et la signature du vaccinateur. Les mêmes renseignements doivent rester en possession du médecin, de la sage-femme ou de l'infirmier (fichier ou dossier de soins infirmiers[4]) ou du centre de vaccination (registre). La vaccination contre la fièvre jaune doit figurer sur un carnet de vaccination international délivré par un centre de vaccination anti-amarile agréé.

QUI VACCINE ?

La vaccination doit être effectuée par un médecin. Elle peut être pratiquée par un(e) infirmièr(e) diplômé(e) d'État sur prescription médicale[5] qui, sauf urgence, doit être écrite, datée et signée. Les infirmièr(e)s ont aussi la possibilité depuis août 2008[6] de pratiquer sans prescription médicale, pour certains patients, la vaccination contre la grippe, à l'exception de la première injection.

Dans le cadre de l'exercice de leurs compétences[7], les sages-femmes sont autorisées à pratiquer[8] :

- chez les femmes, les vaccinations suivantes : contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche par le vaccin acellulaire, l'hépatite B, la grippe, les infections à papillomavirus humains, les infections invasives à méningocoque C, la rougeole, les oreillons et 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.

---

2. Les dossiers de la santé de A à Z, dossier E, rubrique Environnement-santé : En ligne : http://www.sante.gouv.fr/environnement-et-sante.html [dernière consultation le 20/7/2011].
3. Articles D. 3111-6, D. 3111-7 du CSP.
4. Article R. 4311-5-1 du CSP.
5. Article R. 4311-7 du CSP.
6. Articles L. 4311-1 (2e alinéa) et R. 4311-5-1, complétés par le décret n° 2008-877 du 29 août 2008 relatif aux conditions de réalisation de certains actes professionnels par les infirmiers ou infirmières.
7. La loi Hôpital, patients, santé et territoires (HPST) n° 2009-879 du 21 juillet 2009 a élargi les compétences des sages-femmes à la réalisation de consultations de contraception et de suivi gynécologique de prévention (article L. 4151-1 du CSP).
8. Arrêté du 10 janvier 2011 modifiant l'arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer.

LES CONTRE-INDICATIONS AUX 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[9]. En raison de la mise sur le marché de nouveaux vaccins depuis 1985, et des modifications introduites dans les textes d'autorisation de mise sur le marché, cette circulaire 706 est en effet obsolète.

Les textes d'autorisation de mise sur le marché des vaccins comportent les contre-indications et sont régulièrement mis à jour (par exemple, sur le site de l'Afssaps[10] ou dans le *Dictionnaire des spécialités pharmaceutiques*). Par ailleurs, les recommandations vaccinales sont régulièrement réévaluées et inscrites dans le calendrier vaccinal publié par le ministère chargé de la Santé après avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP). Ces documents constituent donc la référence actualisée à laquelle les médecins doivent se rapporter avant de procéder à toute vaccination.

OÙ TROUVER DES INFORMATIONS SUR LES VACCINATIONS ?

En plus du présent guide et des recommandations et avis du Haut Conseil de la santé publique, les professionnels de santé peuvent trouver des informations et, individuellement, des réponses aux questions qu'ils se posent sur les vaccinations sur le site Infovac.fr

Toute personne peut vérifier si elle est à jour de ses vaccinations en consultant le site : MesVaccins.net

9. Bulletin officiel du ministère de la Santé, n° 97/18 : p. 227.
10. Site de l'Afssaps, dossier Répertoire des spécialités pharmaceutiques : En ligne : http://afssaps-prd.afssaps.fr/php/ecodex/index.php [dernière consultation le 20/7/2011].

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf

- Office fédéral de la santé publique et Commission fédérale pour les vaccinations (Confédération suisse).
  Plan de vaccination suisse 2011.
  Janvier 2011 : p. 1-29.
  En ligne : http://www.infovac.ch/index2.php?option=com_docman&task=docget&Itemid=1&id=676

- **Arrêté du 10 janvier 2011 modifiant l'arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer.**
  Journal officiel, 14 janvier 2011 : p. 97.
  En ligne : http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20110114&numTexte=42&pageDebut=00797&pageFin=00797

- **Circulaire DH/SI 2 - DGS/VS 3 n° 554 du 1er septembre 1998 relative à la collecte des objets piquants, tranchants souillés.**
  Bulletin officiel, n° 98/39 (texte non paru au *Journal officiel).*
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/1998/98-39/a0392524.htm

- American Academy of Pediatrics.
  Active immunization.
  In : Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S., eds. Red Book. *2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : p. 9-55.

- American Academy of Pediatrics.
  Passive immunization.
  In : Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. eds. Red Book. *2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*.
  28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : p. 55-56.

- Siegrist C.A.
  Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages.
  Arch Pediatr 2005 ; 12 : p. 96-101.

LES DIFFÉRENTES VACCINATIONS

Vaccination contre le choléra

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

Maladie du péril fécal pouvant être prévenue par l'hygiène, 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.

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 musculaires. L'apparition de la diarrhée liquide accompagnée de vomissements marque la phase d'état. Les selles sont afécales, d'aspect « eau de riz ». Dans les formes sévères, le malade peut perdre jusqu'à trente litres d'eau par vingt-quatre heures ; sans traitement, la déshydratation entraîne la mort par collapsus, risque persistant deux à trois jours avant que la diarrhée et les vomissements ne cessent.

Rappel épidémiologique et surveillance

La septième pandémie de choléra, due à *Vibrio cholerae* biotype El Tor sérogroupe 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'Organisation mondiale de la santé (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, plus récemment, observé des flambées épidémiques dans 14 pays africains, représentant 58 % des cas mondiaux. À l'automne 2010, une épidémie de choléra s'est déclarée à Haïti, dans une région où ont afflué des réfugiés du tremblement de terre de Port-au-Prince et récemment affectée par des inondations.

La transmission est directe et manuportée de personne à personne, ou indirecte, 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)[1] ne cible pas seulement 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 (DO) 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 sérogroupe O1 ou O139.

Centre de référence

Centre national de référence des vibrions et du choléra :
Institut Pasteur, Unité de recherche et d'expertise 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.

1. http://www.legifrance.gouv.fr [dernière consultation le 13/12/2011]

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Un vaccin est disponible en France 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 huit jours d'intervalle – au moins.

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.
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.

Efficacité

L'efficacité du vaccin 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 l'essai mené au Bangladesh, portant sur 89 152 sujets âgés de 2 à 65 ans, trois doses ont été administrées à six semaines d'intervalle ; l'efficacité protectrice analysée *per protocole* de Dukoral® dans la population globale pour les six premiers mois de suivi était de 85 % (intervalle de confiance 95 % : 56-95). La durée de protection du vaccin différait selon l'âge et durait six mois chez les enfants et deux ans chez les adultes.
- Dans le deuxième essai réalisé au Pérou chez des recrues militaires, après deux doses de vaccin, l'efficacité protectrice à court terme contre le choléra analysée *per protocole* était de 85 % (IC 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 % (IC 95 % : 28-79).

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

Politique vaccinale, recommandations

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

La prescription du vaccin 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

Le vaccin est labile en milieu acide. Les aliments ou les boissons augmentent la production d'acide dans l'estomac pouvant ainsi diminuer l'effet du vaccin. Il faut donc éviter de manger et de boire une heure avant et une heure après l'administration du vaccin.

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 de la fièvre jaune et de Dukoral® n'interfère pas sur la réponse immunitaire induite par le vaccin de la fièvre jaune. Les réponses immunitaires induites par Dukoral® n'ont pas été étudiées. Aucun autre vaccin/médicament, y compris le vaccin poliomyélitique oral et les antipaludiques, n'a été administré concomitamment au Dukoral® dans le cadre d'études cliniques.

Effets indésirables

Lors d'une étude clinique randomisée et contrôlée, menée chez 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 spéciales et précautions d'emploi

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

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

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.

Dans tous les cas, 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **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.
  En ligne : http://invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf
- **Choléra, 2005.**
  Releve Epidemiol Hebd 2006 ; 81 (31) : p. 297-307.
- **EMA, European Public Assessment Report, 2005. Caractéristiques du produit Dukoral®.**
  En ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000476/WC500037570.pdf
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- Institut de veille sanitaire (InVS), 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 : InVS, 4 janvier 2008.
- Institut de veille sanitaire : Département international et tropical (DIT).
  Choléra. Haïti.
  Bull Hebd International 2010 ; (266) : p. 1.
- Peltola H., Siitonen A., Kataja M.J., Kyronseppa H., Simula I., Mattila L., *et al*.
  Prevention of travellers'diarrhoea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine.
  Lancet 1991 ; 338 (8778) : p. 1285-1289.
- Sack D.A., Lang D.R.
  Cholera Vaccines.
  In : Plotkin S.A., Oreinstein W.A., Offit P.A. eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia. Pa : Elsevier, 2004 : p. 905-917.
- Tarantola A., Loos S., Rotureau B., Paquet C., Quilici M.-L., Fournier J.-M.
  Le choléra importé en France de 1973 à 2005.
  Bull Epidemiol Hebd 2007 ; (34) : p. 297-299.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/34/beh_34_2007.pdf

Vaccination contre la coqueluche

La coqueluche est une infection respiratoire bactérienne peu ou pas fébrile de l'arbre respiratoire inférieur, d'évolution longue et très contagieuse et dont la gravité repose sur ses complications pulmonaires et neurologiques, surtout chez les nourrissons. Deux bactéries du genre des *Bordetella* sont responsables des syndromes coquelucheux chez l'être humain : *Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Le tableau clinique de la coqueluche est très variable selon l'âge et le degré de protection de l'individu. Le diagnostic de coqueluche doit être évoqué devant, d'une part, une toux évoluant depuis plus de sept jours sans cause évidente surtout si la toux est à prédominance nocturne et associée à des quintes, aboutissant à une reprise inspiratoire difficile avec vomissements, accès de cyanose et chant du coq et, d'autre part, d'autres cas dans l'entourage du malade. La confirmation biologique repose sur la PCR ou la culture, dans les premières semaines de la maladie. Le diagnostic plus tardif repose sur un lien épidémiologique avec un cas confirmé.
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 maladie,

puis diminue tout en persistant pendant les trois premières semaines. 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). La conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de coqueluche est précisée sur les sites du ministère de la Santé et du Haut Conseil de la santé publique[1].

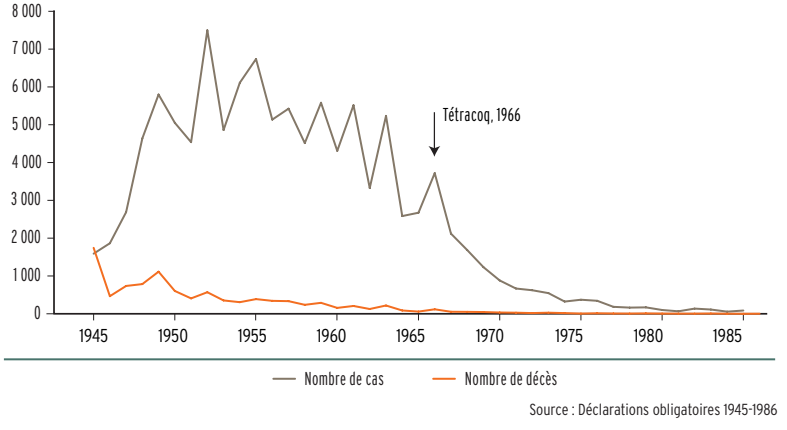
Rappel épidémiologique et surveillance

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 diphtériques, tétanique et poliomyélitique. La chute du nombre de cas de coqueluche a été spectaculaire, ainsi que la baisse de la mortalité **[figure 1]**. Cependant, la coqueluche reste la première cause de décès par infection bactérienne chez le nourrisson de moins de 3 mois (hors nouveau-né) (Floret, 2001).

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. 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 les années quatre-vingt-dix en France. Dans les pays non ou mal

FIGURE 1

Coqueluche : morbidité et mortalité en France de 1945 à 1986



Source : Déclarations obligatoires 1945-1986

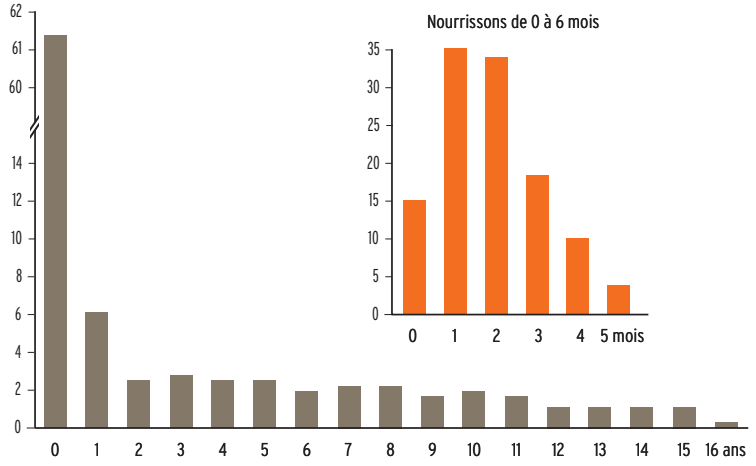
1. http://www.sante.gouv.fr/dossiers/ lettre C, dossier Coqueluche et http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20080905_coqueluche.pdf [dernière consultation le 14/12/2011]

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 **[figure 2]**. Ce changement dans l'épidémiologie a motivé la vaccination de rappel à 11-13 ans des adolescents depuis 1998 et celle des adultes jeunes et des futurs parents depuis 2004.
Depuis 1986, la coqueluche ne fait plus partie des maladies à déclaration obligatoire (DO). Un Centre national de référence a été créé en 1994.

Un réseau hospitalier (Renacoq) de pédiatres et de bactériologistes a été constitué en 1996 pour la surveillance pédiatrique des coqueluches vues à l'hôpital **[figure 3]**. Il est coordonné par l'InVS. Il n'y a pas de surveillance

FIGURE 2

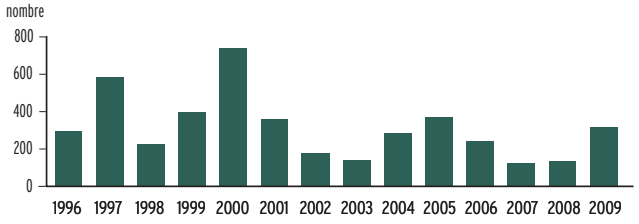
Distribution par âge des cas de coqueluche



Source : Réseau Renacoq 2004-2009

FIGURE 3

Nombre de cas de coqueluche chez les enfants de 0 à 16 ans



Source : Réseau Renacoq 1996-2009

systématique de la coqueluche « en ville » ; en revanche, les cas groupés de coqueluche doivent être signalés aux agences régionales de santé (ARS).

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 quatorze jours ;
- cas confirmé biologiquement : toux quinteuse et culture ou PCR positive ou présence de toxine pertussique (PT) chez un sujet n'ayant pas reçu de vaccination anticoquelucheuse dans les trois dernières années ;
- 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 recherche, prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines, 25, 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®, Pentavac® ;
- aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé sous forme d'Infanrix Tetra® et Tetravac acellulaire® (DTCaP pour les enfants), ou de Repevax® et Boostrixtetra® (dTcaP pour les adultes).

Les vaccins sont tous adsorbés sur sels d'aluminium.

TABLEAU I

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

	Infanrix Tetra® Infanrix Quinta® Infanrix Hexa®	Tetravac acellulaire® 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	

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.

Efficacité

- **L'efficacité clinique** des vaccins acellulaires a été démontrée par les essais cliniques et les enquêtes épidémiologiques. Elle est de l'ordre de 85 % pour les vaccins acellulaires, variant selon les vaccins chez l'enfant et dure autour de dix ans. Chez l'adulte, une seule dose a montré une efficacité protectrice de 92 % (IC 95 % : 32-99) sur une durée de suivi de deux ans et demi (Ward, 2005).
- **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. En revanche, il est 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 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.

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 recommande depuis 2008 :

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

La primovaccination utilise des vaccins acellulaires combinés aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé et Hib (Pentavac®, Infanrix Quinta®) ou aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé, 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 aux vaccins diphtérique, tétanique, polio inactivé (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 ont bien reçu la quatrième dose du vaccin contre la coqueluche avant 6 ans, les résultats montrent une administration erronée fréquente du deuxième rappel DTPolio à 6 ans au lieu de 11-13 ans, 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 Comité technique des vaccinations (CTV)/Haut Conseil de la santé publique (HCSP) insiste sur **l'importance de la recommandation d'un rappel coquelucheux à 11-13 ans** chez tous les adolescents et recommande que :

– pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à l'âge de 11-13 ans, un rattrapage soit pratiqué par l'administration d'un vaccin dTcaPolio[2] 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 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, vaccinations 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 ;

– 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 aussi la vaccination contre la coqueluche par un vaccin dTcaPolio de **l'ensemble des personnels soignants, y compris dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad)**, 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.

---

2. 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®).

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 néonatologie, 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 collectivité**, **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**.

L**a conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche** se trouve dans le rapport du HCSP du 5 septembre 2008[3].

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 (Pichichero, 1996).

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. D'autres atteintes neurologiques de type convulsions fébriles ont été signalées moins souvent après l'administration des vaccins acellulaires (Geier *et al.*, 2004).

Il peut survenir un gonflement s'étendant du point d'injection à tout le membre vacciné. Ce risque apparaît à la quatrième ou à la cinquième dose et croît avec le nombre de doses administrées. Malgré la taille de la zone de tuméfaction, la douleur est généralement faible. Ces réactions débutent habituellement dans les quarante-huit heures suivant la vaccination, puis disparaissent spontanément sans séquelle en quatre jours en moyenne (Rennels *et al.*, 2000).

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.

---

3. http://www.sante.gouv.fr/dossiers/ lettre C, dossier coqueluche et http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20080905_coqueluche.pdf [dernière consultation le 13/12/2011]

Contre-indications

Les vaccins coquelucheux acellulaires sont contre-indiqués chez les personnes ayant présenté :
- des réactions d'hypersensibilité consécutives à une vaccination antérieure par des vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche ou la poliomyélite ;
- des réactions 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 ;
- 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 ;
- 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, il est précisé dans leur résumé des caractéristiques du produit (RCP) : « *Étant donné que le vaccin dTcaPolio contient des anatoxines ou des antigènes inactivés, aucun risque pour l'enfant allaité ne doit être attendu. Les bénéfices comparés au risque d'administrer le vaccin dTcaPolio aux femmes qui allaitent doivent être évalués par les professionnels de santé.* »

Mises en garde spéciales et précautions 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 quarante-huit heures, sans autre cause identifiable ;
- collapsus ou pseudo-état de choc (épisode d'hypotonie-hyporéactivité) dans les quarante-huit heures après la vaccination ;
- cris persistants, inconsolables, d'une durée supérieure ou égale à trois heures, survenant dans les quarante-huit heures après la vaccination ;
- convulsions avec ou sans fièvre, survenant dans les trois jours après la vaccination.

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

La prescription d'antipyrétiques dans les quarante-huit heures suivant la vaccination est recommandée au cas par cas pour améliorer le confort de l'enfant en

cas de réaction douloureuse et/ou fébrile. Mais elle ne doit pas être prescrite systématiquement, les réponses immunes étant légèrement diminuées après ces traitements (Prymula, 2009).

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **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) : p. 126-127.
  En ligne : 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) : p. 223-224.
  En ligne : 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.**
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2008/16_17/beh_16_17_2008.pdf
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf
- **Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche (rapport du Haut Conseil de la santé publique du 5 septembre 2008).**
  En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20080905_coqueluche.pdf
- Antona D., Fonteneau L., Lévy-Bruhl D., Guignon N., de Peretti C., Niel X., *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) : p. 45-49.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- Baron S., Bégué P., Desenclos J.-C., Drucker I., Grimprel E., Guiso N., *et al.*
  Évaluation épidémiologique, clinique et microbiologique de la coqueluche en France en 1993-1994.
  Bull Epidemiol Hebd 1995 ; (19) : p. 83-85.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/1995/19/beh%20_19_1995.pdf
- Baron S., Grimprel E., Daurat G., Cuisinet C., Ponge A., Haeghebaert S., *et al.*
  Estimation épidémiologique de l'efficacité de la vaccination anticoquelucheuse au cours d'épidémies en collectivité.
  Arch Pediatr 1997 ; 4 (8) : p. 744-750.
- Bonmarin I., Lévy-Bruhl D., Baron S., Guiso N., Njamkepo E., Caro V., *et al.*
  Pertussis surveillance in French hospitals: results from a 10 year period.
  Euro Surveill 2007 ; 12 (1) : p. 34-38.
- Bonmarin I., Guiso N., Rosso M.L., les participants Renacoq, Lévy-Bruhl D.
  Renacoq : surveillance de la coqueluche à l'hôpital en 2008.
  Bull Epidemiol Hebd 2010 ; (31-32) : p. 336-338.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/31_32/beh_31_32_2010.pdf
- Edwards K.M.
  Acellular pertussis vaccines. A solution to the pertussis problem?
  J Infect Dis 1993 ; 168 (1) : p. 15-20.
- Floret D.
  Les décès par infections bactériennes communautaires.
  Arch Pediatr 2001 ; 8 (54) : p. 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) : p. 86-97.
- Geier D.A., Geier M.R.
  An evaluation of serious neurological disorders following immunization: a comparison of whole-cell pertussis and acellular pertussis vaccines.
  Brain Dev 2004 ; 26 (5) : p. 296-300.

- Grimprel E.
  La coqueluche en pratique en 2007.
  Arch Pediatr 2007 ; 14 (3) : p. 306-309.

- Halperin S.A.
  The control of pertussis, 2007 and beyond.
  N Engl J Med 2007 ; 356 (2) : p. 110-113.

- Pichichero M.E.
  Acellular pertussis vaccines. Towards an improved safety profile.
  Drug Saf 1996 ; 15 (5) : p. 311-324.

- Pichichero M.E., Edwards K.M., Anderson E.L., Rennels M.B., Englund J.A., Yerg D.E., *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) : p. 12.

- Prymula R., Siegrist C.A., Chlibek R., Zemlickova H., Vackova M., Smetana J., *et al.*
  Effect of prophylactic paracetamol administration at time of vaccination on febrile reactions and antibody responses in children: two open-label, randomised controlled trials.
  Lancet 2009 ; 374 (9698) : p. 1339-1350.

- Ward J.I., Cherry J.D., Chang S.J., Partridge S., Lee H., Treanor J., *et al.*
  Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults.
  N Engl J Med 2005 ; 353 (15) : p. 1555-1563.

Vaccination contre la diphtérie

La diphtérie est une maladie toxi-infectieuse affectant essentiellement les voies respiratoires supérieures, et parfois la peau, produite par deux grandes catégories de *Corynebacterium* toxinogènes : le *Corynebacterium diphtheriae* ou le *Corynebacterium* non *diphtheriae*, essentiellement le *Corynebacterium ulcerans*.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Quelle que soit l'espèce, la diphtérie revêt les mêmes tableaux cliniques qui sont habituellement ceux d'une angine à fausses membranes qui peuvent obstruer le larynx ou d'ulcérations cutanées. 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.

La contamination se fait d'homme à homme pour le *Corynebacterium diphtheriae* alors qu'elle se fait de l'animal à l'homme pour le *Corynebacterium ulcerans*.

Le diagnostic repose sur l'isolement de *Corynebacterium* dans le prélèvement rhinopharyngé ou cutané par culture sur milieux riches, voire sélectifs, suivi de l'identification de l'espèce. La recherche de la toxinogenèse est une urgence : la PCR permet de détecter en quelques heures le gène *tox*, et la production de toxine est décelée par le test d'Elek.

Rappel épidémiologique et surveillance

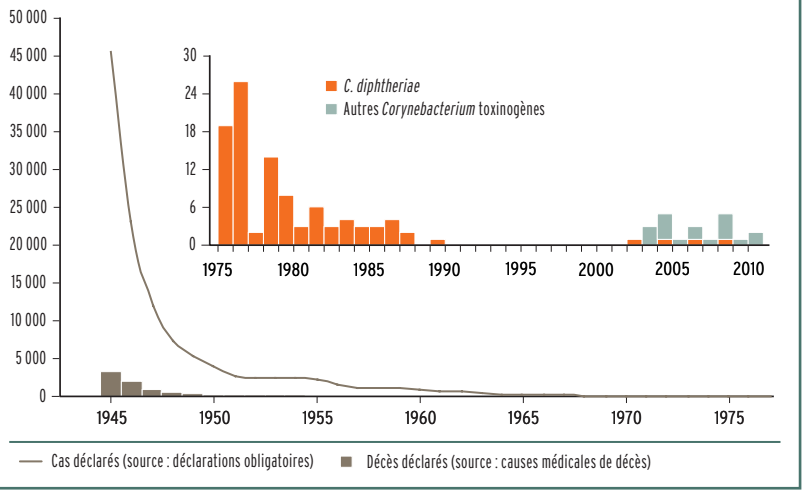
Au niveau international, des épidémies dues à *C. diphtheriae* se sont déclarées dans les pays de l'ex-URSS dans les années quatre-vingt-dix. La situation a été bien contrôlée bien qu'il existe encore une circulation de *C. diphtheriae*, notamment en Russie, Ukraine ou Lettonie. D'autres régions restent endémiques comme le Sud-Est asiatique et, à un moindre degré, l'Amérique du Sud, le Moyen-Orient et l'Afrique (notamment Madagascar).

En France, la surveillance de la diphtérie repose sur la déclaration obligatoire des cas. La définition des cas, jusqu'alors restreinte à l'identification de *C. diphtheriae* toxinogènes, a été élargie en 2003 aux *C. ulcerans* toxinogènes. Elle ne concerne pas les souches non productrices de toxines.

La dernière grande épidémie française due à *C. diphtheriae* remonte aux années quarante, à la fin de la Seconde Guerre mondiale. La généralisation de la vaccination, effective à partir de 1945, a permis de voir chuter le nombre de cas et de décès de plus de 45 000 cas et plus de 3 000 décès enregistrés en 1945 à moins de 5 cas annuels (aucun décès) depuis 1982 **[figure 1]**. Le dernier cas autochtone déclaré date de 1989. Après plus de dix ans sans aucun cas notifié, 4 cas ont été rapportés entre 2002 et 2010. Tous sont des cas importés chez des sujets incomplètement ou non vaccinés, liés à des voyages en Chine, Russie et Madagascar. Hormis un patient présentant une diphtérie cutanée, les trois autres patients souffraient d'une angine de gravité très variable : d'angine simple pour un enfant de 6 ans qui devait recevoir un rappel vaccinal à angine avec envahissement massif nécessitant une assistance ventilatoire pendant plusieurs jours. Aucun des patients n'est décédé.

FIGURE 1

Nombre de cas de diphtérie et de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2010



Par ailleurs, 18 cas de diphtérie à *C. ulcerans* toxinogènes ont été également signalés en France. L'âge moyen était de 66 ans (28-89 ans) et 67 % des cas étaient des femmes. Parmi ces 18 personnes, 12 avaient un animal domestique, une nourrissait des chats, une vivait près d'un troupeau de chèvres sans contact direct, deux n'avaient pas d'animaux domestiques et l'information était inconnue pour deux autres. Il a été possible de prélever cinq animaux et pour deux d'entre eux, une même souche de *C. ulcerans* a été retrouvée chez l'animal et chez le patient en contact avec lui. Parmi ces 18 cas, 12 présentaient des ulcérations ou suppurations cutanées, 6 présentaient des angines pseudomembraneuses avec, dans 2 cas, des atteintes toxiniques. Enfin, une patiente présentait une hémoculture positive sans signe d'appel retrouvé. Un décès est survenu mais n'était pas imputable à la diphtérie. Parmi ces 18 cas, seuls 4 rapportaient une vaccination contre la diphtérie. La date du dernier rappel, connue pour trois d'entre eux, remontait à trente ans pour l'un et à un an pour les deux autres. Les prélèvements effectués dans l'entourage des cas de *C. diphtheriae* ou *C.* non *diphtheriae* n'ont identifié aucune transmission secondaire de la bactérie.

La dernière étude de séroprévalence, menée en 1998 dans la population française, montre que 30 % des patients âgés de 50 ans et plus ont un titre d'anticorps non détectable ou inférieur au seuil considéré protecteur de 0,01 UI/ml.

Critères de déclaration des cas

Isolement de *Corynebacterium diphtheriae* ou *Corynebacterium ulcerans ou pseudotuberculosis,* et mise en évidence de la toxine.

Toute suspicion de diphtérie doit être déclarée par téléphone à l'agence régionale de santé (ARS) qui en avisera aussitôt l'Institut de veille santaire (InVS) et la direction générale de la Santé (DGS).

Centre de référence

Centre national de référence des corynebactéries du complexe Diphtheriae : Institut Pasteur, Unité de recherche, prévention et thérapie 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 :

- 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 Mérieux® : une dose vaccinante contient au moins 30 UI, sans adjuvant, non disponible à ce jour ;

- à concentration réduite (d) :

– Revaxis® (dTPolio), Repevax®, Boostrixtetra® (dTcaPolio) : une dose de vaccin contient, au minimum, deux unités internationales d'anatoxine diphtérique adsorbée sur sels d'aluminium.

Mode d'administration, schéma de vaccination, 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 des vaccins pentavalents DTCa Polio Hib et hexavalent DTCaPolio Hib Hépatite B recommandés 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, puis 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.

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, 2007) 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 %.

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 des trois premières injections et d'un rappel un an après, pratiqués avant l'âge de 18 mois). Les rappels ultérieurs à 6 ans, 11-13 ans et 16-18 ans sont recommandés.

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).

Les **personnels de santé** sont soumis à l'obligation vaccinale définie par l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique. Ils doivent recevoir un rappel tous les dix ans, avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique.

Un rattrapage vaccinal est recommandé à tous les **voyageurs non à jour de leurs vaccinations, à destination de zones d'endémicité**.

Vaccination des personnes en contact étroit avec un cas de diphtérie

Tous les contacts proches considérés exposés doivent recevoir une dose d'un vaccin contenant la valence D pour les enfants ou la valence d pour les adultes, sauf si l'on peut documenter un antécédent de primovaccination d'au moins trois doses et un dernier rappel datant de moins de cinq ans. Les sujets non ou incomplètement vaccinés recevront ultérieurement les doses additionnelles pour compléter le schéma vaccinal (cf. Calendrier vaccinal 2011).

Les « contacts » doivent également recevoir un traitement prophylactique par antibiotiques (amoxicilline ou macrolides si allergie), quel que soit leur état vaccinal[1].

Effets indésirables

Les effets indésirables sont dans l'ensemble bénins et transitoires. Une douleur (60 %), un œdème et une rougeur (30 %) au point d'injection sont habituels. Un malaise, une céphalée (20 %) ou une fièvre (5 %) peuvent également survenir (Lee, 2009 ; Pichichero, 2006 ; Southern, 2005). Un nodule indolore peut se former au site d'injection pour régresser spontanément au bout de quelques semaines. En revanche, le risque de réactions locales et fébriles d'intensité sévère augmente généralement avec l'âge, la dose d'anatoxine diphtérique et le nombre de doses administrées. Ces réactions indésirables peuvent être diminuées par l'utilisation d'un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine pour la revaccination des personnes âgées de 16 ans ou plus. Les réactions anaphylactiques graves sont exceptionnelles

1. *cf.* Avis du HCSP du 4 mars 2011 sur la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie, disponible sur le site du Haut Conseil de santé publique en 2011 : En ligne : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports

(1 à 10 cas/million) (Rüggeberg, 2007). Enfin, des réactions neurologiques ont été très rarement 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif au rappel de vaccination antidiphtérique 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) : p. 223-224.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 4 mars 2011 sur la conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie.**
  En ligne : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?ae=avisrapportsdomaine&clefdomaine=1&clefr=215
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/14_15/beh_14_15.pdf
- **Epidemic diphtheria in the newly independent states of the former USSR and the Baltic States.**
  CD *News Euro* 1998 ; 18 : p. 2-5.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- Amanna I.J., Carlson N.E., Slifka M.K.
  Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens.
  N Engl J Med 2007 ; 357 (19) : p. 1905-1915.
- Basnyat B.
  Death due to diphtheria.
  J Travel Med 1998 ; 5 (2) : p. 101.
- Bonmarin I., Guiso N., Le Flèche-Matéos A., Patey O., Patrick AD., Lévy-Bruhl D.
  Diphtheria: a zoonotic disease in France?
  Vaccine 2009 ; 27 (31) : p. 4196-4200.
- Edmunds W.J., Pebody R.G., Aggerback H., Baron S., Berbers G., Conyn-van Spaendonck M.A., *et al*.
  The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. European Sero-Epidemiology Network.
  Epidemiol Infect 2000 ; 125 (1) : p. 113-125.

- Lee S.Y., Kwak G.Y., Nam C.H., Kim J.H, Hur J.K, Lee K.Y., *et al*.
  Immunogenicity and safety of diphtheria-tetanus vaccine in pre-adolescent and adolescent South Koreans.
  Vaccine 2009 ; 27 (24) : p. 3209-3212.

- Pichichero M.E., Blatter M.M., Kennedy W.A., Hedrick J., Descamps D., Friedland L.R.
  Acellular pertussis vaccine booster combined with diphtheria and tetanus toxoids for adolescents.
  Pediatrics 2006 ; 117 (4) : p. 1084-1093.

- Rüggeberg J.U., Gold M.S., Bayas J.M., Blum M.D., Bonhoeffer J., Friedlander S., *et al*. Brighton Collaboration Anaphylaxis Working Group.
  Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data.
  Vaccine 2007 ; 25 (31) : p. 5675-5684.

- Southern J., Andrews N., Burrage M., Miller E.
  Immunogenicity and reactogenicity of combined acellular pertussis/tetanus/low dose diphtheria vaccines given as a booster to UK teenagers.
  Vaccine 2005 ; 23 (29) : p. 3829-3835.

- Vincent-Ballereau F., Schrive I., Fisch A., Laurichesse H., Romasko C., Baron D., *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 (suppl. 6) : p. 622-626.

- World Health Organization (WHO).
  Vaccine preventable diseases monitoring system. Global Summary. Country profile selection centre.
  En ligne : http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm

Vaccination contre l'encéphalite à tiques

La méningo-encéphalite à tiques est une zoonose saisonnière transmissible à l'homme par morsure de tiques, d'où son nom (en anglais : *Tick-Borne Encephalitis* = TBE).

Affection aiguë endémique en Europe centrale et septentrionale et en Asie septentrionale **[figure 1]**, elle représente un réel problème de santé publique du fait de sa fréquence et de sa 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 transmises par des tiques (ordre des acariens) du genre *Ixodes* (*Ixodes ricinus* en Europe et *Ixodes persulcatus* en Asie).

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 : l'« encéphalite verno-estivale russe », encore appelée « encéphalite de la taïga » ;
- en Europe centrale, l'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 la tique dans leur pelage et sont porteurs du 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. Ceci 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 (mais elle peut passer inaperçue, notamment celle d'une nymphe).

- Syndrome fébrile aigu à début brutal.
- Signes d'encéphalite secondaires.
- L'évolution diphasique n'est pas constante mais a une grande valeur.

Centre de référence

Centre national de référence des Arbovirus :
- Centre coordonnateur : Institut de recherche biologique des armées, Unité de virologie, Antenne Marseille, Parc du Pharo, Allée du médecin colonel Eugène-Jamot, BP 60109, 13262 Marseille Cedex 07.
- Laboratoire associé : Institut Pasteur de Guyane, Laboratoire de virologie, 23, avenue Louis-Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne Cedex, Guyane.
- Laboratoire associé : CHR Saint-Denis de La Réunion, Laboratoire d'hémato-microbiologie, Centre hospitalier régional Félix-Guyon, 97405 Saint-Denis de La Réunion.

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 : pour les adultes et les enfants à partir de 12 ans, 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.

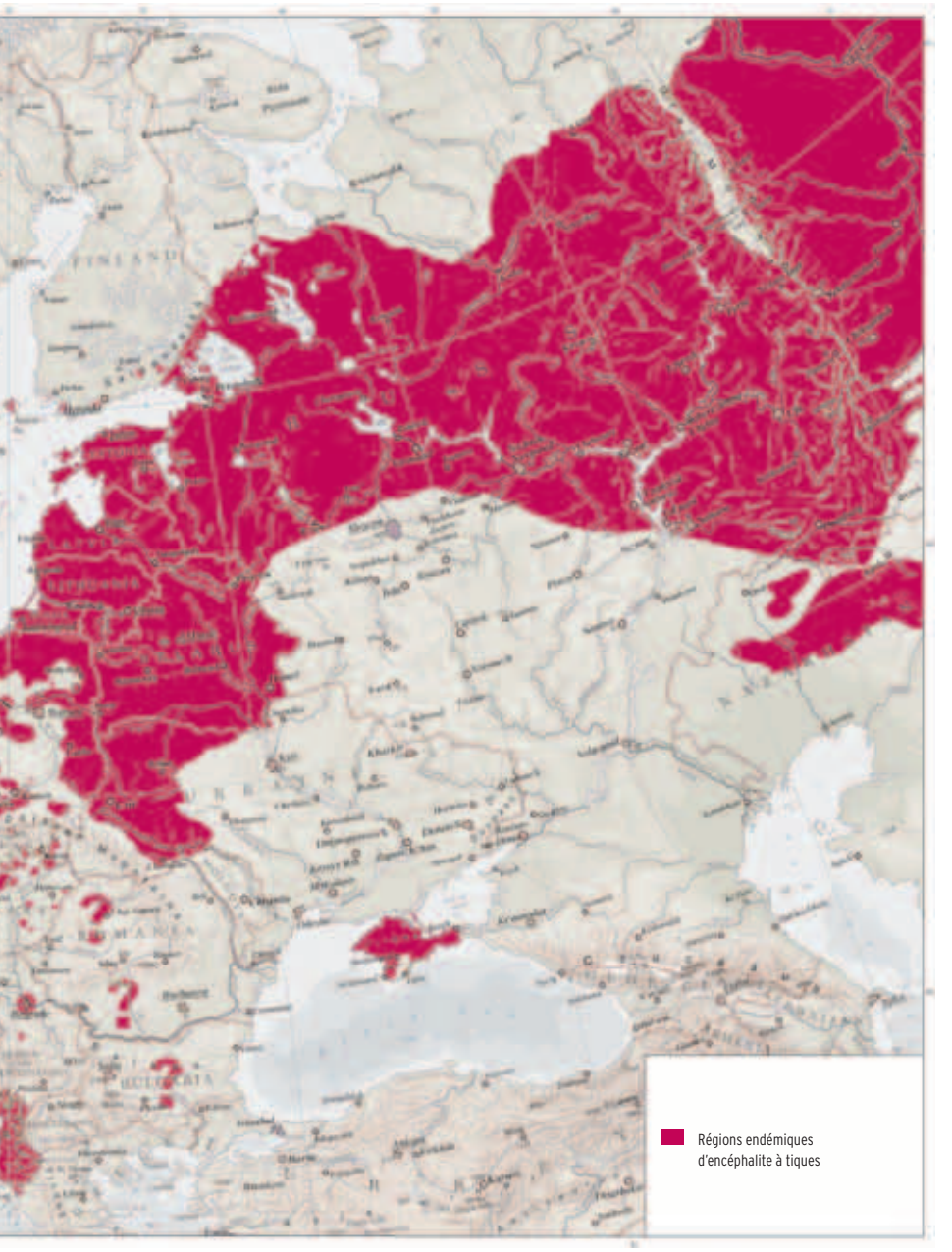
Les vaccins doivent être conservés entre + 2 °C et + 8 °C et ne doivent pas être congelés.

Efficacité

La réaction de neutralisation montre une efficacité vaccinale supérieure à 90 %. Par ailleurs, l'efficacité épidémiologique est attestée par la réduction

FIGURE 1

Répartition géographique de l'encéphalite à tiques en Europe



Source : Institut de médecine tropicale.

significative de l'incidence après une campagne de vaccination, dans les pays ou les régions où l'encéphalite à tiques est invétérée (Autriche, Bavière, etc.).

Recommandations

La vaccination est recommandée pour les voyageurs[1] séjournant en zone rurale ou forestière d'endémie en Europe centrale, orientale et septentrionale, du printemps à l'automne.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)[2] ne recommande pas la vaccination systématique des voyageurs en dehors de ces situations.

Par ailleurs, le HCSP a estimé, au vu des données présentées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et par le Centre national de référence (CNR), qu'il n'y avait pas lieu de recommander cette vaccination pour les personnes résidant en France.

La vaccination doit toujours être complétée par des mesures individuelles 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 habituellement bien tolérée. Une réaction fébrile peut être observée. Une fièvre importante (supérieure à 38 °C) peut survenir, notamment après la première injection chez l'enfant dans les douze 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 vingt-quatre à quarante-huit heures.

Douleur, érythème ou œdème peuvent être observés au point d'injection. Ils sont modérés et de courte durée.

Des troubles visuels ont été observés après injection de Ticovac®.

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 protéines d'œuf et de poulet, à l'un des excipients, aux substances présentes à l'état de traces (certains antibiotiques, formaldéhyde, etc.).

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

---

1. La forme pédiatrique d'un des deux vaccins permet de vacciner les enfants à partir de l'âge de 1 an.
2. Avis du HCSP du 23 octobre 2009 relatif à l'utilisation de l'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis relatif à l'utilisation de l'Encepur® dans la prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques.**
  Commission spécialisée maladies transmissibles du Haut Conseil de la santé publique sur proposition du Comité technique des vaccinations le 23 octobre 2009.
  En ligne : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20091023_encephatiquence.pdf

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf

- Bohus M., Glocker F.X., Jost S., Deuschl G., Lucking C.H.
  Myelitis after immunisation against tick-borne encephalitis.
  Lancet 1993 ; 342 (8865) : p. 239-240.

- Dorner F., Barbette P. N., Plotkin S.A.
  Tick-Borne Encephalitis Vaccine.
  In : Plotkin S.A., Oreinstein W.A., Offit P.A. eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa : Elsevier, 2004 : p. 1039-1055.

- Sander D., Scholz C.W., Eiben P., Klinerhöfer J.
  Postvaccinal plexus neuropathy following vaccination against tick-borne encephalitis and tetanus in a competitive athlete.
  Clin Investig 1994 ; 72 (5) : p. 399.

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 ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

L'encéphalite japonaise est une maladie infectieuse grave, à tropisme neurologique. Elle est 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 extrapyramidal peuvent être observés. Le liquide céphalorachidien (LCR) montre une pléiocytose lymphocytaire, une élévation modérée de la protéinorachie, mais la glycorachie est normale. Il n'existe aucun traitement spécifique efficace de l'encéphalite japonaise. La mortalité des infections apparentes peut

atteindre 50 % ; le risque de séquelles neurologiques et/ou psychiatriques est également élevé : jusqu'à 30 % chez les enfants et les personnes âgées, qui présentent les formes les plus graves.

Les formes asymptomatiques sont fréquentes : il se produit en moyenne 1 cas symptomatique pour 250 infections.

Les données recueillies dans la perspective de la vaccination systématique montrent des pics d'incidence présumée de 5 à 21 pour 100 000 habitants avant l'introduction du vaccin. Le nombre de cas annuels d'encéphalite japonaise en Asie est estimé à environ 50 000 (vraisemblablement considérablement sous-évalué), entraînant 15 000 décès par an. Des séquelles neurologiques ou psychiatriques permanentes sont retrouvées chez 30 % des survivants.

Diagnostic biologique

L'encéphalite japonaise est due à un *Flavivirus* (un arbovirus de la même famille que ceux de la fièvre jaune ou de la dengue, également transmis par piqûre de moustique). Tous ces arbovirus, ainsi que les *Flavivirus* du complexe *Tick-Borne Encephalitis* (TBE) (= transmis par des tiques), ont des communautés antigéniques qui rendent délicat le diagnostic sérologique : ainsi, la vaccination amarile laisse souvent des anticorps qui positivent la réaction. Le diagnostic sérologique nécessite donc 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 de cellules de moustique en lignée continue pour l'isolement et l'identification du virus, ou par des techniques de biologie moléculaire.

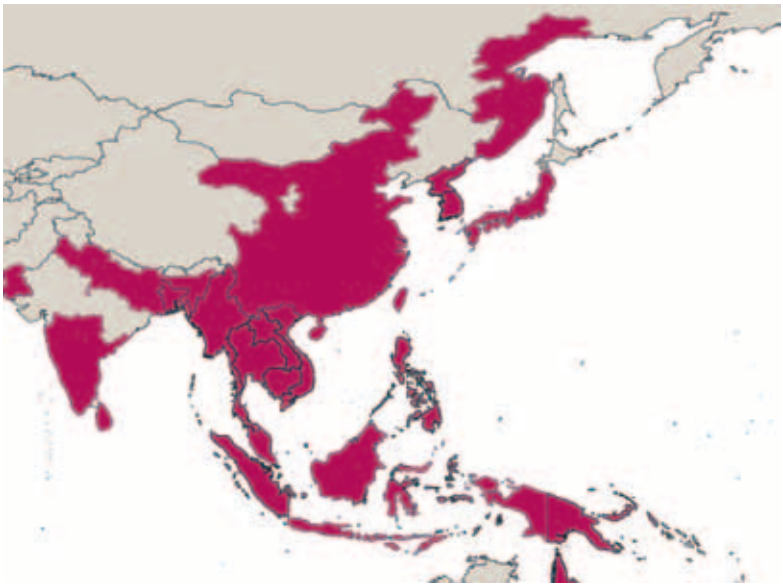
Épidémiologie

Le principal vecteur de cette arbovirose est *Culex tritaeniorhynchus*. Ce moustique a son pic d'activité au crépuscule et à l'aube et reste actif toute la nuit. Il se trouve plutôt à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations et pique de préférence les mammifères non humains. Ses larves se développent dans des eaux stagnantes, en particulier dans les rizières. Le réservoir viral est constitué par des oiseaux sauvages (Ardéidés). Le porc est le principal hôte amplificateur. Il n'y a pas de transmission interhumaine du virus de l'encéphalite japonaise.

La maladie, initialement limitée à l'Asie de l'Est, du Sud-Est et au sous-continent indien, s'étend maintenant jusqu'à la Papouasie-Nouvelle-Guinée et à l'extrême nord de l'Australie. L'encéphalite japonaise est présente surtout dans les régions rurales agricoles. Selon les régions, la transmission est pérenne ou limitée à la saison des pluies qui s'étend d'avril-mai à septembre-octobre **[figure 1]**.

FIGURE 1

Zones de circulation du virus de l'encéphalite japonaise



Note : cette carte représente les zones à risque de circulation du virus de l'encéphalite japonaise, notamment chez l'animal en milieu rural, facteur déterminant du risque pour une personne non vaccinée. Le risque varie néanmoins selon les zones, la saisonnalité et le degré d'exposition.

Source : données Minsa, littérature, OMS, / Fonds de carte Esri / Carte InVS DIT.

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 se produire 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 : ce sont eux, ainsi que les personnes âgées, qui présentent les formes les plus graves.

Trois profils épidémiologiques de l'encéphalite japonaise sont observés :

- une transmission pérenne, dans les régions tropicales ;
- une transmission saisonnière avec des poussées épidémiques survenant de manière irrégulière, dans les régions subtropicales ;
- une transmission sporadique dans les régions tempérées, avec des épidémies saisonnières qui peuvent survenir entre juillet et septembre.

La maladie est rare chez les voyageurs. Le risque estimé d'infection pour le voyageur non immunisé en zone d'endémie varie de 1/20 000 à 1/5 000 par semaine de séjour, suivant certaines circonstances qui augmentent le risque (saison des pluies, période d'irrigation des rizières, etc.). Trente-quatre cas ont

été rapportés entre 1978 et 2007 chez des Occidentaux. Le CDC a revu les cas d'encéphalite japonaise survenus chez les voyageurs et les expatriés pendant la période 1978-1992. Parmi les 24 cas décrits, le suivi est connu chez 15 patients : 6 sont décédés, 5 sont restés handicapés et 4 ont guéri sans séquelles. Deux seulement étaient des touristes, les 22 autres étaient des résidents permanents.

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).

Centre de référence

Centre national de référence des Arbovirus :
- Centre coordonnateur : Institut de recherche biologique des armées, Unité de virologie, Antenne Marseille, Parc du Pharo, Allée du médecin colonel Eugène-Jamot, BP 60109, 13262 Marseille Cedex 07.
- Laboratoire associé : Institut Pasteur de Guyane, Laboratoire de virologie, 23, avenue Louis-Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne Cedex, Guyane.
- Laboratoire associé : CHR Saint-Denis de La Réunion, Laboratoire d'hémato-microbiologie, Centre hospitalier régional Félix-Guyon, 97405 Saint-Denis de La Réunion.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Le vaccin de l'encéphalite japonaise Ixiaro® a obtenu une autorisation de mise sur le marché européenne le 31 mars 2009. Ce vaccin est préparé à partir de la souche SA14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise, cultivée sur lignée cellulaire Vero. Le virus est inactivé par formaldéhyde et adsorbé sur hydroxyde d'alumine.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin est administré par voie **intramusculaire.**

Le vaccin n'est indiqué que chez l'adulte en l'absence de données de tolérance et d'efficacité chez l'enfant et l'adolescent.

La primovaccination consiste en deux injections séparées de vingt-huit jours.

Les personnes à risque continu d'infection par le virus de l'encéphalite japonaise (personnel de laboratoire ou personnes résidant dans une zone endémique) doivent recevoir une injection de rappel douze mois après primo-immunisation.

Des données sur la nécessité de rappels ultérieurs ne sont pas disponibles.

Le vaccin Ixiaro® doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C (au réfrigérateur) et ne doit pas être congelé.

Efficacité

L'immunogénicité a été évaluée dans un essai de phase III, conduite chez 867 adultes qui recevaient soit deux doses d'Ixiaro® administrées à vingt-huit jours d'intervalle, soit trois doses de vaccin homologué aux États-Unis Jevax® (administrées les jours 0, 7 et 28). Au jour 56, la proportion de sujets ayant présenté une séroconversion (titre des anticorps anti-VEJ > 1 :10) étaient similaire dans les deux groupes (96,4 % *versus* 93,8 % pour Ixiaro® et Jevax® respectivement). La moyenne du titre des anticorps neutralisants (MGT) était augmentée d'un facteur 2 dans le groupe Ixiaro® par rapport au groupe Jevax®.

Il n'a pas été observé de différence significative en termes d'immunogénicité entre les personnes de 18-65 ans et de plus de 65 ans.

La persistance des anticorps a été évaluée jusqu'à trente-six mois suivant la primovaccination. La baisse de la MGT observée est celle attendue et comparable aux données observées avec d'autres vaccins inactivés contre l'encéphalite japonaise. Un bon effet rappel a été observé après administration d'une dose de rappel onze à vingt-trois mois après primovaccination.

Politique vaccinale, recommandations

Il existe de grandes variations du risque d'infection selon les saisons et les régions visitées.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP)[1] ne recommande pas la vaccination pour tous les voyageurs qui se rendent dans les régions où le virus circule.

La vaccination est recommandée dans ces régions seulement pour :

- les personnes, à partir de l'âge de 18 ans[2], expatriées ou devant y résider plus de trente jours ;
- les voyageurs, âgés de 18 ans et plus, avec une activité extérieure importante, plus particulièrement dans les zones de rizières ou de marécages, pendant la période de transmission du virus, notamment pendant la saison des pluies, quelle que soit la durée du séjour. Les activités à risque sont : dormir à la belle étoile, camper, travailler à l'extérieur, pratiquer le cyclisme ou la randonnée, en particulier dans les zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

Il est important de rappeler à tous les voyageurs de prendre des mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques (vêtements couvrants imprégnés d'insecticide, moustiquaires, répulsifs cutanés).

---

1. Avis du HCSP du 24 avril 2009 relatif aux recommandations de vaccination contre l'encéphalite japonaise.
2. Du fait de l'absence des résultats des études menées chez l'enfant et l'adolescent, la vaccination n'est recommandée actuellement qu'aux adultes.

Effets indésirables

La sécurité du vaccin a été évaluée dans différentes études cliniques contrôlées et non contrôlées portant sur 4 043 adultes sains ayant reçu Ixiaro®.

Des effets indésirables ont été rapportés chez environ 40 % des sujets. Ils surviennent habituellement dans les trois premiers jours suivant la vaccination, sont généralement bénins et transitoires. Il s'agit de réactions au site d'injection à type de douleur (environ 30 %) et de sensibilité (environ 28 %), de céphalées (environ 20 %), de myalgies (environ 13 %).

Aucune augmentation du nombre d'effets indésirables n'a été constatée entre l'administration de la première dose et l'administration de la seconde ou à la suite de la dose de rappel.

Contre-indications

Les contre-indications sont celles habituelles des vaccins : hypersensibilité à la substance active, à l'un des excipients ou à l'un des résidus présents (par exemple, le sulfate de protamine).

La seconde dose du vaccin ne doit pas être administrée aux sujets ayant présenté des réactions d'hypersensibilité après l'administration de la première dose.

L'administration du vaccin doit être différée chez les patients présentant une affection fébrile aiguë sévère.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **EPAR Ixiaro® mars 2010.**
  En ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/fr_FR/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000963/WC500037287.pdf
- Institut de veille sanitaire (InVS).
  Actualités internationales. Notes d'information thématiques sur la situation sanitaire internationale. Encéphalite japonaise, Asie du Sud, 16 août 2007.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/international/notes/encephalite_japonaise_asie_se_160807.pdf
- Organisation mondiale de la santé (OMS).
  Encéphalite japonaise. Vaccin inactivé contre le virus de l'encéphalite japonaise.
  Relevé Epidemiol Hebd 1994 ; 69 : p. 113-118.
- Organisation mondiale de la santé (OMS).
  Vaccins contre l'encéphalite japonaise.
  Relevé Epidemiol Hebd 1998 ; 44 : p. 337-344.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- Halstead S.B., Tsai T.F.
  Japanese Encephalitis vaccines.
  In : Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa : Elsevier 2004 : p. 919-958.

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 hépatonéphrite grave. Elle sévit dans la zone intertropicale d'Afrique et d'Amérique sur le mode endémo-épidémique.

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 fièvre élevée, céphalées violentes, myalgies lombosacrées puis généralisées, nausées et vomissements d'abord alimentaires, puis bilieux, faciès vultueux, urines foncées ;
- **phase jaune ou hépatorénale**, qui s'annonce par une reprise de la fièvre et

comporte un ictère qui fonce progressivement, une oligurie qui s'accompagne d'une albuminurie et peut aboutir à l'anurie, des hémorragies des muqueuses, des vomissements de sang digéré (*vomito negro*). Les anomalies neurologiques sont constantes : anxiété, agitation ou prostration ; la survenue d'un coma et/ou de signes de localisation sont de pronostic grave. 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, 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*. Le virus se multiplie (période d'incubation extrinsèque) chez ces moustiques et il 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 15e degré de latitude Nord et le 15e degré de latitude Sud, et en Amérique entre le 10e degré de latitude Nord et le 20e degré de latitude Sud **[figure 1]**.

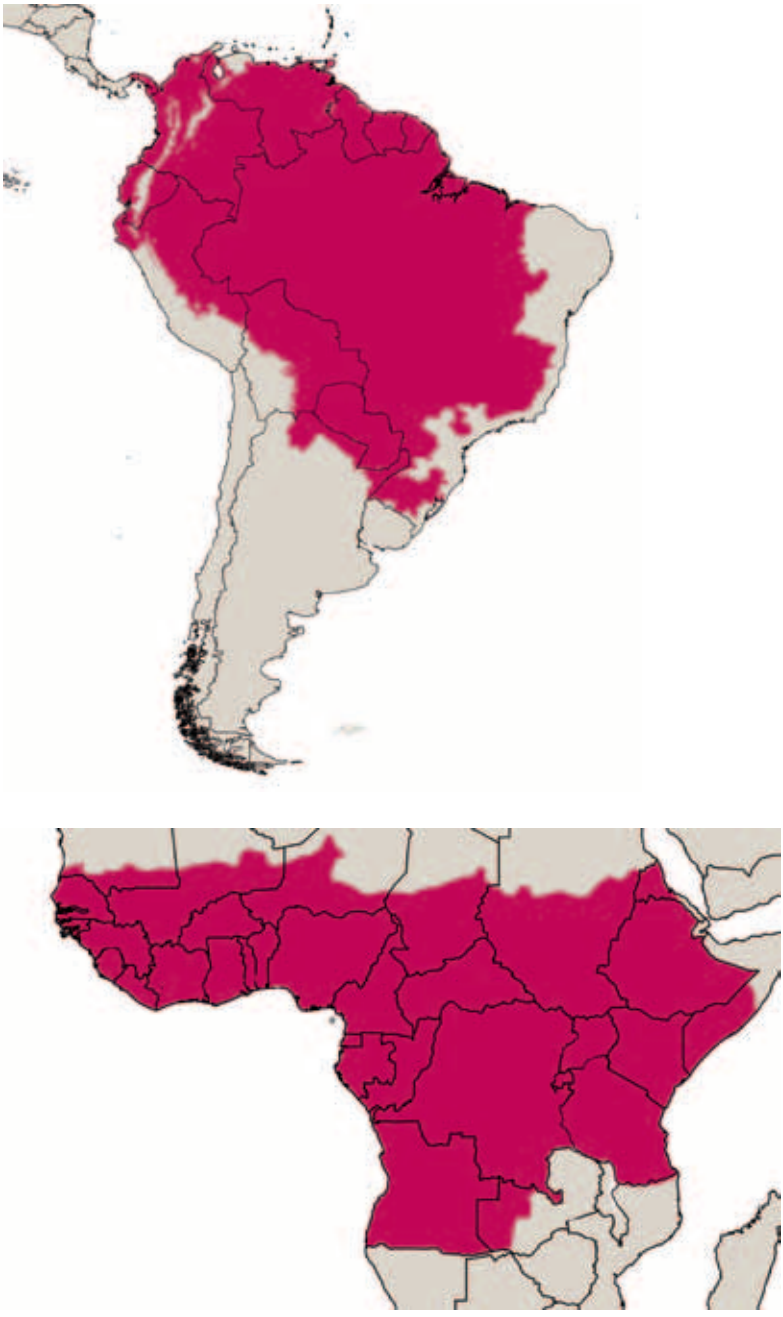
Caractéristiques épidémiques

On distingue classiquement :

- **un cycle selvatique ou sauvage (forestier)**, entre moustiques et singes, essentiellement enzootique, touchant accidentellement l'homme lorsque

FIGURE 1

Zones d'endémicité amarile en Amérique et en Afrique



Source : OMS, International Travel and Health, 2011..

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 péridomiciliaires 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 récipient, 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 (RSI) 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) qui doit 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.

Centre de référence

Centre national de référence des Arbovirus :
- Centre coordonnateur : Institut de recherche biologique des armées, Unité de virologie, Antenne Marseille, Parc du Pharo, Allée du médecin colonel Eugène-Jamot, BP 60109, 13262 Marseille Cedex 07.
- Laboratoire associé : Institut Pasteur de Guyane, Laboratoire de virologie, 23, avenue Louis-Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne Cedex, Guyane.
- Laboratoire associé : CHR Saint-Denis de La Réunion, Laboratoire d'hémato-microbiologie, Centre hospitalier régional Félix-Guyon, 97405 Saint-Denis de La Réunion.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

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®. Une dose de vaccin doit contenir au moins 1 000 dl50 (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 unidose) ou dans les six heures suivant sa reconstitution, à condition qu'il ait été conservé au réfrigérateur entre + 2 °C et + 8 °C (présentation multidose).

La vaccination comporte une seule dose de vaccin.

Ce vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Efficacité

L'immunité protectrice apparaît dans les dix jours suivant l'injection. Bien que la réglementation sanitaire internationale exige une revaccination tous les dix ans afin de conserver la validité du certificat de vaccination, l'immunité semble persister bien au-delà de dix ans.

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 âgées de un an et plus 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 homologué (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 désigné par les autorités sanitaires[1] (*voir la liste de ces centres en Annexe 6*).

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). Afin de répondre à cette obligation, 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 autorisant par arrêté préfectoral une vingtaine de médecins libéraux préalablement formés à réaliser cette vaccination sur le territoire guyanais[2]. Le décret d'application du RSI[3], en cours de signature, permettra que cette expérimentation devienne réglementaire en Guyane.

Sauf en cas de situation épidémique, chez les femmes qui allaitent, cette vaccination doit être reportée tant que le nourrisson allaité n'a pas atteint l'âge de 6 mois.

Le RSI autorise tout État se trouvant en zone de réceptivité à exiger de toute personne âgée de 1 an au moins pénétrant sur son territoire un certificat de vaccination international à jour. Depuis le 15 juin 2007, le modèle de « certificat international de vaccination ou de prophylaxie » contenu dans l'annexe 6 du RSI est disponible sur le site internet de l'OMS[4]. **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 vaccination anti-amarile sur leur territoire pour garantir la qualité et la sécurité des procédures et des matériels utilisés [annexe 7 du RSI (2005)].

Associations vaccinales

Le vaccin amaril peut être administré simultanément, mais en deux sites d'injection séparés et de préférence sur deux membres différents, avec le vaccin contre l'hépatite A, le vaccin polyosidique Vi contre la typhoïde, le vaccin rougeoleux. Il ne doit pas être utilisé en association avec un médicament cytotoxique.

---

1. Un décret d'application du règlement sanitaire international (RSI 2005), en cours de signature, réglementera la procédure de désignation des centres de vaccination anti-amarile qui seront placés sous la responsabilité des directeurs généraux des ARS.

2. Du fait de l'évaluation positive de cette expérimentation en 2009, le décret d'application du RSI prévoit aussi que des médecins généralistes, installés en Guyane et formés, puissent être désignés, à titre dérogatoire, comme centres de vaccination anti-amarile.

3. Décret prévu dans la loi Hôpital, patients, santé et territoires du 21 juillet 2009 (article 107).

4. En ligne : http://www.who.int/entity/csr/ihr/IVC200_06_26.pdf [dernière consultation le 8/9/2011].

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 immédiate (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 postvaccinales 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.*, 2007).

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.

Il n'existe que très peu de cas rapportés suggérant qu'une transmission du virus vaccinal de la fièvre jaune au nourrisson **lors de l'allaitement** par une mère vaccinée en post-partum puisse se produire (MMWR 2010). En cas de transmission, les nourrissons peuvent éventuellement développer une maladie neurotrope associée à la vaccination anti-amarile (YEL-AND[5]), dont ils guérissent.

En raison du risque probable de transmission au nourrisson de la souche virale du vaccin lors de l'allaitement, Stamaril® ne doit pas être administré aux mères qui allaitent sauf en cas de besoin clairement identifié comme dans le cadre de la lutte contre une épidémie, et après évaluation du rapport bénéfice/risque.

Mises en garde spéciales et précautions 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-AND[5]) 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-AVD[6]) 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, cytolyse 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 vacci-

---

5. *Yellow fever vaccine-Associated Neurologic Disease.*
6. *Yellow fever vaccine-Associated Viscerotropic Disease.*

nation anti-amarile sont survenus 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 quatorze 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 (ex : 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 quarante-huit heures, des maladies neurotropes ou viscérotropes associées à la vaccination anti-amarile) peuvent 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 alors être 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 dix à quinze minutes, de l'injection sous-cutanée du reste de la dose, soit 0,4 ml.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf
- **Décret n° 87-525 du 9 juillet 1987 (*J0* 12/07/87) modifiant le décret 67-428 du 22 mai 1967 (*J0* 28/05/67) rendant obligatoire dans le département de la Guyane la vaccination contre la fièvre jaune.**
- Centers for Disease Control (CDC).
  Transmission of yellow fever vaccine virus through breast-feeding - Brazil, 2009.
  Morb Mont Wkly Rep 2010 : 59 (5) ; p. 130-132.
- **EMA Stamaril®.**
  En ligne : http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Stamaril_30/WC500009522.pdf
- **Évaluation du risque d'épidémies de fièvre jaune – aide à la décision pour la réalisation de campagnes de vaccination préventive.**
  Relevé Epidemiol Hebd 2007 ; 82 (18) : p. 153-160.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- Société de médecine des voyages (SMV).
  Feuille d'information sur le vaccin Stamaril® contre la fièvre jaune. Juillet 2007.
- World Health Organization (WHO).
  International travel and health, 2011.
  Genève : WHO, 2011 : 240 p.
  En ligne : http://www.who.int/ith/en/
- Barrett A.D., Monath T.P., Barban V., Niedrig M., Teuwen D.E.
  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) : p. 2758-2765.
- Belsher J.L., Gay P., Brinton M., Della Valla J., Ridenour R., Lanciotti R., *et al*.
  Fatal multiorgan failure due to yellow fever vaccine-associated viscerotropic disease.
  Vaccine 2007 ; 25 (50) : p. 8480-8485.
- Hayes E.B.
  Acute viscerotropic disease following vaccination against yellow fever.
  Trans R Soc Trop Med Hyg 2007 ; 101 (10) : p. 967-971.
- InVS : Département international et tropical (DIT).
  Épidémie de fièvre jaune, Brésil 2007-2008. 5 février 2008.
- Lawrence G.L., Burgess M.A., Kass R.B.
  Age-related risk of adverse events following yellow fever vaccination in Australia.
  Commun Dis Intell 2004 ; 28 (2) : p. 244-248.

- Legros F., Leroy J.-P., Masy N., Saluzzo J.-F., de Gentile L., Teuwen D.
  Fièvre jaune, épidémiologie et prévention vaccinale du voyageur.
  Bull Epidemiol Hebd 2007 ; (25-26) : p. 236-238.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/25_26/beh_25_26_2007.pdf

- McMahon A.W., Eidex R.B., Marfin A.A., Russel M., Sejvar J.J., Markoff L., *et al*.
  Neurologic disease associated with 17D-204 yellow fever vaccination: a report of 15 cases.
  Vaccine 2007 ; 25 (10) : p. 1727-1734.

- Monath T.P.
  Yellow fever vaccine.
  In : Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. eds. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia, Pa : Elsevier 2004 : p. 919-958.

- Staples J.E., Gershman M., Fisher M. Centers for Disease Control (CDC).
  Yellow fever vaccine: recommendations of the Advisory Committee on Immunizations Practices (ACIP).
  Morb Mort Wkly Rep 2010 ; 59 (RR7) : p. 1-27.

Vaccination contre la grippe saisonnière

La grippe est une infection respiratoire aiguë contagieuse, cosmopolite, 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 seul responsable de pandémie.

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.pandemie-grippale.gouv.fr/ [dernière consultation le 16/9/2011]

RAPPEL CLINIQUE, DIAGNOSTIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique et diagnostique

Après une incubation de vingt-quatre à quarante-huit 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, bronchique 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, cardio-vasculaires, rénales, diabète… La gravité peut être due au virus lui-même (formes « toxiques »), plus souvent aux surinfections bactériennes. Les formes frustres ou inapparentes sont fréquentes.

La grippe a un poids important chez l'enfant :

- le risque d'exposition 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 diagnostic est confirmé à partir des prélèvements faits dans les trois premiers jours qui suivent l'apparition des signes cliniques : on effectue soit un écouvillonnage rhino-pharyngé, soit un prélèvement de sécrétion bronchique. Les antigènes du virus grippal peuvent être détectés directement par immunofluorescence ou par immunochromatographie. Le virus peut être isolé sur œufs de poule embryonnés ou sur cultures cellulaires et identifié par inhibition de l'hémagglutination, de préférence avec du sérum de furet ayant été infecté par le virus grippal, beaucoup plus spécifique. La culture permet de préciser les caractéristiques de la souche A ou B, les hémagglutinines et les neuraminidases portées par le virus ainsi que le variant en cause. La PCR constitue actuellement la technique de référence, 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.

Rappel épidémiologique et surveillance

Les épidémies surviennent chaque année pendant l'hiver, sauf en zone équatoriale et pendant certaines pandémies.

La grippe est une maladie paradoxale, souvent considérée comme bénigne par le grand public, car elle est confondue avec des affections pseudogrippales relevant d'autres agents étiologiques, alors qu'elle peut être responsable d'un nombre élevé de décès, même au cours des périodes dites interépidémiques. Elle constitue donc un problème majeur de santé publique, contre lequel la vaccination reste le principal outil de lutte.

L'Institut de veille sanitaire (InVS) coordonne la surveillance de la grippe en France. Cette surveillance 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.

- En médecine de ville, la grippe est surveillée par le réseau Sentinelles, le réseau des Grog et, depuis 2009, le réseau unifié qui réunit les deux réseaux autour de la surveillance des grippes cliniques en métropole ou par des réseaux similaires de médecins dans les territoires ultramarins.
- La surveillance des formes graves de grippe s'appuie sur le suivi des passages aux urgences hospitalières et des hospitalisations pour grippe clinique transmis quotidiennement à l'InVS par un réseau de 280 établissements en métropole et dans les territoires ultramarins. Il couvre environ 45 % des passages aux urgences en France (réseau Oscour).
- Le signalement des cas groupés d'infections respiratoires aiguës basses dans les collectivités de personnes âgées, a pour objectif de réduire la morbidité et la mortalité liées à ces événements et de mettre en place des mesures de contrôle précoces.
- La surveillance virologique est coordonnée par les deux centres nationaux de référence et est réalisée entre autres par les prélèvements effectués par les médecins du Grog.

Un bulletin hebdomadaire résumant les données de ces systèmes de surveillance est disponible pendant la saison hivernale sur le site Internet de l'InVS.

Centre de référence

Centre national de référence du virus *influenzae* :
- Centre coordonnateur : Institut Pasteur, Unité de génétique moléculaire des virus à ARN, département de virologie, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.
- Laboratoire associé : Hospices civils de Lyon, Laboratoire de virologie Est, Institut de microbiologie, Centre de biologie et de pathologie Est, Groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex.
- Laboratoire associé : Institut Pasteur de Guyane, Laboratoire de virologie, 23, avenue Louis-Pasteur, BP 6010, 97306 Cayenne Cedex, Guyane.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins utilisés sont des vaccins préparés à partir de virus cultivés sur œufs de poule embryonnés exempts du virus de leucose aviaire.

Il existe deux types de vaccin grippal :
- les vaccins inactivés injectables : les vaccins sont composés soit d'antigène de surface du virus grippal, soit de virion fragmenté ;
- le vaccin vivant atténué.

Chaque année, depuis des décennies, le vaccin contre la grippe est composé de trois souches de virus différentes : l'une de sous-type A (H1N1), l'autre de sous-type A (H3N2), et la troisième de type B.

Le choix des souches vaccinales est adapté chaque année en fonction des données épidémiologiques. Il est déterminé par l'OMS pour la saison grippale suivante :

- en février-mars pour l'hémisphère Nord ;
- en octobre pour l'hémisphère Sud, en sachant que pour les deux hémisphères le choix des souches est fait en vue de la prochaine saison grippe et entériné par l'Agence européenne du médicament (EMA).

Le **tableau I** précise la composition des vaccins selon les souches.

TABLEAU I

Composition en substances actives des vaccins trivalents grippaux par dose pour chacune des souches

	Vaccins inactivés		Vaccin atténué
Forme pharmaceutique	Suspension injectable (intramusculaire)	Suspension injectable (intradermique)	Suspension pour pulvérisation nasale
Quantité en antigènes par souche par dose	15 µg d'hémagglutinine (Ha) pour 0,5 ml	9 µg (Ha) pour 0,1 ml* 15 µg (Ha) pour 0,1 ml**	$10^{7,0\pm0,5}$ unités formant foyer pour 0,2 ml

* pour les personnes âgées de 18 à 59 ans.
** pour les personnes âgées de 60 ans et plus.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire

Les vaccins classiques sans adjuvant, ayant tous la même composition et disponibles en France, sont les suivants : Agrippal®, Fluarix®, Immugrip®, Influvac®, Mutagrip®, Prévigrip® (non commercialisé en France en 2011), Vaxigrip®.

Le vaccin se présente dans une seringue préremplie soit de 0,5 ml de vaccin. 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 dose 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 II]**.

TABLEAU II

Vaccination antigrippale de l'enfant

Âge	Dose	Nombre de doses	Voie d'administration
6-35 mois	0,25 ml	1 ou 2*	IM
3-8 ans	0,5 ml	1 ou 2*	IM
9 ans et plus	0,5 ml	1	IM

* 2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

Un vaccin comportant un adjuvant à base de squalène, Gripguard® (non commercialisé en France en 2011), est recommandé chez des patients de 65 ans et plus.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique Intanza®

Le vaccin se présente en seringue préremplie avec un système de micro-injection et une microaiguille.

Il existe deux présentations :

- Intanza® 9 µg d'hémagglutinine (HA) par souche par dose de 0,1 ml indiqué pour les adultes âgés de 18 à 59 ans ;
- Intanza® 15 µg d'HA par souche par dose de 0,1 ml indiqué pour les personnes âgées de 60 ans et plus.

Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Vaccin grippal trivalent atténué administré par voie intranasale

Le seul vaccin grippal vivant atténué disposant d'une AMM à ce jour est le vaccin Fluenz®.

L'atténuation du virus est liée à l'utilisation de souches qui ne peuvent pas se répliquer au-delà de 39 °C pour les souches A, et 37 °C pour la souche B. Le virus atténué peut ainsi se multiplier au niveau du nasopharynx et initier une réponse immunitaire muqueuse et sérique. Par contre, le virus est incapable de disséminer au niveau des voies respiratoires inférieures et des poumons, empêchant ainsi l'apparition des signes cliniques et de la maladie.

Ce vaccin est indiqué chez les enfants et adolescents de 24 mois à 17 ans.

Le vaccin se présente dans une seringue préremplie avec un embout dédié permettant de pulvériser le vaccin par voie intranasale.

La dose à administrer est de 0,2 ml (0,1 ml par narine). Chaque dose contient 10^7 unités infectieuses de chacune des souches du vaccin.

Le vaccin doit être conservé entre +2 °C et +8 °C et ne doit pas être congelé.

Efficacité

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire

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). Par ailleurs, il ne faut 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 qu'un virus grippal *Myxovirus influenzae*.

L'efficacité a été mal évaluée chez l'enfant et il n'existe pas de données avant l'âge de 1 an.

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique

Intanza® 15 microgrammes

Dans une étude randomisée comparative de phase III, 2 606 sujets âgés de 60 ans et plus ont reçu 0,1 ml d'Intanza® par voie intradermique et 1 096 sujets âgés de 60 ans et plus ont reçu 0,5 ml de vaccin grippal trivalent inactivé.

Intanza® est au moins aussi immunogène que le vaccin grippal comparateur trivalent inactivé administré par voie intramusculaire pour chacune des trois souches grippales chez les sujets de plus de 60 ans.

Dans une étude randomisée comparative de phase III, 398 sujets âgés de 65 ans et plus ont reçu 0,1 ml d'Intanza® par voie intradermique et 397 sujets âgés de 65 ans et plus ont reçu 0,5 ml de vaccin grippal trivalent inactivé avec adjuvant (contenant du MF-59) au même dosage administré par voie intramusculaire. Intanza® est aussi immunogène que le vaccin comparateur trivalent avec adjuvant (contenant du MF-59) en termes de MGT pour chacune des 3 souches grippales avec la méthode HRS (hémolyse radiale simple) et pour 2 souches avec la méthode IH.

Intanza® 9 microgrammes

Au cours d'une étude comparative, randomisée, de phase III, 1 796 sujets âgés de 18 à 59 ans ont reçu 0,1 ml d'Intanza® par voie intradermique et 453 sujets âgés de 18 à 59 ans ont reçu 0,5 ml de vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire.

Intanza® est aussi immunogène que le vaccin grippal comparateur.

Vaccin grippal trivalent atténué administré par voie nasale

Fluenz® a été administré à plus de 30 000 personnes dans le cadre d'études cliniques contrôlées, sur plusieurs années, dans diverses régions et avec différentes souches de vaccins.

Études sur la population pédiatrique

Les données d'efficacité de Fluenz® sur la population pédiatrique proviennent de neuf études contrôlées menées sur plus de 20 000 nourrissons et enfants, jeunes et adolescents, sur sept saisons grippales. Quatre études contrôlées contre placebo incluaient une deuxième vaccination au cours de la seconde saison. Fluenz® a montré sa supériorité sur le vaccin grippal injectable dans trois études.

L'efficacité de Fluenz® contre placebo :

- chez des enfants de 6-12 mois à 24-35 mois, au cours de la première saison variait de 62,2 % à 85,4 % vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées, et de 48,6 % à 85,9 % quelle que soit la souche ; l'efficacité au cours de la deuxième saison était respectivement de 84,3-88,7 % et 64,2-85,8 % ;
- chez des enfants de 15 à 71 mois, au cours de la première saison était de 93,4 % que les souches antigéniquement apparentées ou non ; l'efficacité au cours de la deuxième saison était respectivement de 100 % et 64,2-87,1 %.

L'efficacité relative de Fluenz® contre un vaccin grippal (correspondant au nombre de cas en moins par rapport au vaccin injectable) était :

- chez des enfants de 6 à 59 mois, de 44,5 % vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées, et de 54,9 % quelle que soit la souche ;
- chez des enfants de 6 à 71 mois, de 52,7 % vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées, et de 52,4 % quelle que soit la souche ;
- chez des enfants de 6 à 17 ans, de 34,7 % vis-à-vis des souches antigéniquement apparentées, et de 31,9 % quelle que soit la souche.

Politique vaccinale, recommandations

La politique vaccinale vise à protéger les personnes pour lesquelles la maladie grippale représente un danger : l'accent est mis sur la prévention de la mortalité plutôt que sur celle de la morbidité.

Les recommandations concernant la vaccination contre les virus grippaux saisonniers peuvent évoluer en fonction de données épidémiologiques et ainsi faire l'objet d'une actualisation non intégrée dans le calendrier vaccinal en vigueur[1].

Selon le calendrier vaccinal 2011, la vaccination contre la grippe est recommandée chaque année aux :

- **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 des pathologies suivantes** :

– affections bronchopulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO),

– insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle qu'en soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique,

– maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique,

– dysplasies bronchopulmonaires[2],

– mucoviscidose,

– cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque,

– insuffisances cardiaques graves,

– valvulopathies graves,

---

1. Pour la saison 2010-2011, les données épidémiologiques disponibles, dont la circulation persistante du virus A (H1N1) pdm09 durant l'hiver austral de l'hémisphère sud, ont ainsi conduit le HCSP à actualiser en décembre 2010 les recommandations émises en septembre et à ajouter les femmes enceintes et les personnes obèses à la liste des personnes éligibles à la vaccination.
En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101229_actuavacgrippe.pdf [dernière consultation le 16/9/2011]

2. Traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques).

– troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours,
– maladies des coronaires,
– antécédents d'accident vasculaire cérébral,
– formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot),
– paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique,
– néphropathies chroniques graves,
– syndromes néphrotiques,
– drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalassodrépanocytose,
– diabètes de type 1 et de type 2,
– déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;

- **personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement** quel que soit leur âge ;
- **entourage**[3] **familial des nourrissons de moins de 6 mois** présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée, en respectant pour les enfants de l'entourage le schéma vaccinal qui dépend de l'âge et d'une éventuelle vaccination antérieure **[tableau II]**. Pour les femmes enceintes sans facteur de risque spécifique qui accouchent durant la période de circulation virale[4], et dont l'enfant présente des facteurs de risque, une vaccination est recommandée et devrait être pratiquée à la maternité.

Dans son avis du 13 juillet 2011, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) recommande que soient également vaccinés contre la grippe saisonnière pour la saison grippale 2011-2012 : les **femmes enceintes à partir du deuxième trimestre de grossesse et les personnes obèses** (indice de masse corporelle supérieur ou égal à 30).

En milieu professionnel, la vaccination est également recommandée aux personnes susceptibles de disséminer le virus :

- les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère. La forte incitation à la vaccination du personnel soignant vise à les protéger de la grippe lors de contacts avec des patients atteints, mais aussi et surtout, à limiter la dissémi-

---

3. La notion d'entourage comprend le milieu familial (personnes résidant sous le même toit), la nourrice et tous les contacts réguliers du nourrisson.
4. De novembre à avril pour l'hémisphère Nord et de mai à octobre pour l'hémisphère Sud.

nation du virus à partir du personnel infecté vers des personnes à risque de grippe grave ;
- le personnel navigant des bateaux de croisière et des avions et le personnel de l'industrie des voyages accompagnant les groupes de voyageurs (guides).

Vaccins recommandés

- Les vaccins inactivés injectables par voie intramusculaire peuvent être administrés à partir de l'âge de 6 mois.
- Le vaccin inactivé injectable par voie intradermique peut être utilisé pour les personnes de 65 ans et plus, ainsi que pour les personnes de 60 à 65 ans relevant de la vaccination selon le calendrier vaccinal[5].
- Le vaccin grippal nasal Fluenz® peut être utilisé dans le cadre de son AMM chez les enfants âgés de 24 mois à 17 ans révolus et pour qui la vaccination grippale est recommandée[6] (calendrier vaccinal 2011).

Depuis septembre 2008, les infirmiers peuvent vacciner contre la grippe saisonnière sans prescription médicale, en dehors de la primovaccination, les personnes âgées de 65 ans et plus ainsi que les adultes atteints d'une des pathologies considérées à risque, à l'exception des femmes enceintes.

Depuis 1985, le vaccin contre la grippe est proposé gratuitement par l'Assurance Maladie aux personnes pour lesquelles elle est recommandée. L'arrêté du 10 juin 2011 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux inclut les professionnels de santé libéraux en contact régulier et prolongé avec des sujets à risque de grippe sévère (médecin généraliste, pédiatre, infirmier, sage-femme, pharmacien titulaire d'officine, masseur-kinésithérapeute).

L'objectif fixé par la loi de santé publique de 2004 est d'atteindre une couverture vaccinale d'au moins 75 % pour tous les groupes cibles pour lesquels cette vaccination est recommandée, y compris en milieu professionnel.

Jusqu'à présent, les taux de couverture vaccinale observés restent inférieurs à la valeur cible de 75 %, dans tous les groupes considérés.

Effets indésirables

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intramusculaire

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

---

5. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination par le vaccin contre la grippe par voie intradermique Intanza® 15 microgrammes, séance du 29 octobre 2010.
6. Avis relatif à la vaccination contre la grippe saisonnière par le vaccin Fluenz® (suspension pour pulvérisation nasale, vaccin grippal vivant atténué), 21 octobre 2011.

qu'urticaire, angiœdème, 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). Une paralysie faciale a également été signalée 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.

Vaccin grippal trivalent inactivé administré par voie intradermique Intanza® (9 et 15 µg)

La tolérance du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 2 384 et 2 974 sujets ont reçu au moins une dose d'Intanza® 9 et 15 µg, respectivement. Les données de tolérance ont été recueillies durant les trois semaines suivant la vaccination et jusqu'à six mois pour les réactions indésirables graves. Les réactions les plus fréquentes survenant après l'administration du vaccin étaient des réactions locales au site d'injection, des céphalées, des myalgies et des malaises (>10 %). Ces réactions ont été, pour la plupart, de nature bénigne et de courte durée (un à trois jours). L'administration par voie intradermique d'Intanza® a induit plus de réactions locales apparentes par rapport au vaccin comparateur administré par voie intramusculaire.
En revanche, les symptômes généraux ont été observés avec des fréquences similaires dans les deux groupes.
Enfin, à la suite des injections annuelles répétées, le profil de tolérance d'Intanza® est similaire à celui des injections précédentes.

Vaccin grippal trivalent atténué administré par voie nasale

Après l'analyse des données de tolérance de Fluenz® issues des études cliniques randomisées et contrôlées contre vaccin grippal saisonnier inactivé trivalent et placebo menées sur un total de plus de 28 500 enfants âgés entre 2 et 17 ans, le profil de sécurité d'emploi de Fluenz® a été jugé satisfaisant. Des effets bénins et transitoires à type de congestions nasales/rhinorrhées, diminution de l'appétit et céphalées prédominent dans le groupe Fluenz® (55 à 60 % des sujets, 15 à 20 % et 13 %, respectivement) comparé aux deux autres groupes.

Aucun risque particulier grave n'a été signalé, tant durant la phase de développement de Fluenz® que durant sa commercialisation aux États-Unis depuis 2003.

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.

Le vaccin Fluenz®, comme tout vaccin vivant, ne doit pas être utilisé chez les enfants immunodéprimés ni chez les personnes de leur entourage. Il peut cependant être utilisé chez les enfants infectés par le VIH sans immunodépression sévère (c'est-à-dire lymphocytes CD4 > 15 % chez les enfants âgés de moins de 5 ans ou CD4 > 200/mm3 chez les enfants âgés de plus de 5 ans).

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination antigrippale pour les voyageurs.**
  Bull Epidemiol Hebd 2005 ; (29-30) : p. 155-156.
  En ligne : 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, 1er février 2008.**
  En ligne : http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20080201_Grippe.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique, relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale contre la grippe 2011-2012, 13 juillet 2011.**
  En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110713_actuastrategievaccingrippe.pdf
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf
- **Composition recommandée des vaccins antigrippaux pour la saison 2011-2012 dans l'hémisphère Nord.**
  Relevé Epidemiol Hebd 2011 ; 86 (10) : p. 81-92.
  En ligne : http://www.who.int/wer/2011/wer8610/en/index.html
- **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) : p. 189-196.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- Bohlke K., Davis R.L., Marcy S.M., Braun M.M., De Stefano F., Black S.B., *et al.*
  Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents.
  Pediatrics 2003 ; 112 (4) : p. 815-820.
- Chou C.H., Liou W.P., Hu K.I., Loh C.H., Chou C.C., Chen Y.H.
  Bell's palsy associated with influenza vaccination: two case reports.
  Vaccine 2007 ; 25 (15) : p. 2839-2841.
- Lasky T., Terracciano G.J., Magder L., Koski C.L., Ballesteras M., Nash D., *et al.*
  The Guillain-Barre syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines.
  N Engl J Med 1998 ; 339 (25) : p. 1797-1802.
- Vaux S., Bonmarin I., Poujol I., Lévy-Bruhl D., Desenclos J.-C.
  Foyers d'infections respiratoires aiguës (IRA) en collectivités de personnes âgées en France, 2006-2007.
  Bull Epidemiol Hebd 2007 ; (39-40) : p. 339-342.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/39_40/beh_39_40_2007.pdf

- Vaux S., Mosnier A., Alvarez F.P., Aubin J.T., Valette M., Lina B., *et al.*
  Surveillance épidémiologique et virologique de la grippe en France : saison 2005-2006.
  Bull Epidemiol Hebd 2006 ; (51-52) : p. 403-405.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2006/51_52/beh_51_52_2006.pdf

- Weil-Olivier C., Hannoun C.
  Vaccin contre la grippe.
  In : Gaudelus J. coord. *Vaccinologie*. Paris : Doin, coll. Progrès en pédiatrie, 2008 : p 323-356.

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 les souches de *Haemophilus influenzae* de type b capsulées sont responsables des infections sévères, alors que les souches non capsulées sont la cause d'otites et de surinfections bronchiques. La capsule de *Haemophilus influenzae* de type b est un polyoside, le polyribosyl-ribitol-phosphate ou PRP, qui est à l'origine des vaccins *Haemophilus influenzae* de type 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* de type b dans la population.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

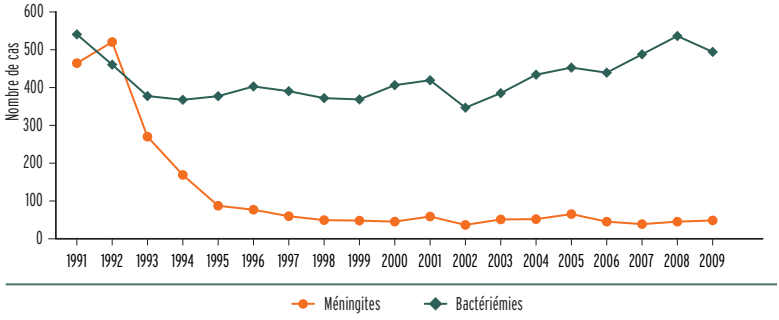
Les manifestations invasives dues à *Haemophilus influenzae* sont les méningites purulentes, les épiglottites, les bactériémies, les cellulites, les arthrites, les pneumopathies et les ethmoïdites.

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 en France, 18 pour 100 000, soit environ 700 cas par an (11/100 000 pour les méningites). En France, les méningites purulentes sont les plus fréquentes (environ 60 %), les plus graves par leurs séquelles (10 à 15 % de surdité) et aussi par leur

létalité (3 %). 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 et grâce à son association avec les vaccins DTCP, la couverture vaccinale est très élevée. L'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b a été divisée par deux entre 1991 et 2009, et l'incidence des méningites a été divisée par dix. La diminution brutale des méningites à Hib, manifeste dès 1993 chez les enfants de moins de 2 ans, a été observée à partir de 1995 chez les enfants de 3 à 4 ans **[figures 1 et 2]**.

FIGURE 1

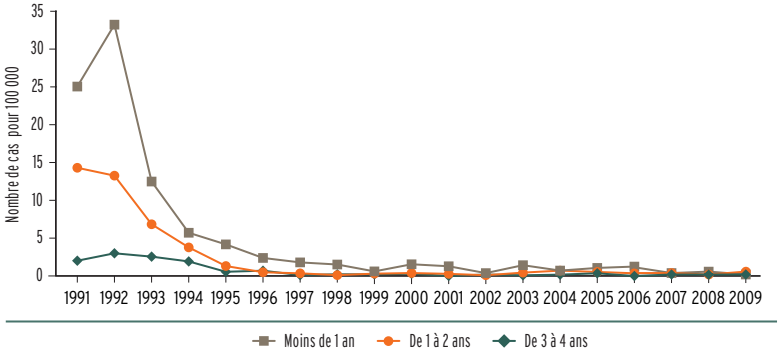
Nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, 1991-2009, Epibac, France métropolitaine



Source : réseau Epibac, données redressées.

FIGURE 2

Méningites à *Haemophilus influenzae* : incidence chez les enfants de moins de 5 ans, 1991-2009, Epibac, France métropolitaine



Source : réseau Epibac, données redressées.

Centre de référence

Centre national de référence de l'*Haemophilus influenzae* :
Centre hospitalier régional universitaire de Lille, Laboratoire de bactériologie- hygiène, Institut de microbiologie, Centre de biologie-pathologie, bd du Professeur Jules-Leclercq, 59037 Lille Cedex.

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 polyosidique de la capsule du type b. La virulence de cette bactérie est liée au polyribosyl-ribitol-phosphate (PRP) capsulaire. Or, les anticorps spécifiques dirigés contre ce polyoside sont bactéricides et protecteurs, comme l'ont démontré dès 1933 Fothergill 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 polyosidiques 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 une réponse immunitaire thymo-dépendante et un meilleur pouvoir immunogène dès les premiers mois de la vie.

Actuellement, seuls les vaccins conjugués à l'anatoxine tétanique sont utilisés en France.

Ils se présentent sous forme isolée (Act-Hib®) ou associée dans les vaccins pentavalents acellulaires Infanrix Quinta® et Pentavac® et dans le vaccin hexavalent acellulaire Infanrix Hexa®.

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.

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 au vaccin DTCaP n'altère pas le niveau protecteur des anticorps vis-à-vis des antigènes des autres valences.

Efficacité clinique

L'essai princeps et historique d'efficacité du vaccin PRP-D *versus* placebo a été réalisé en Finlande en 1987. Dans cet essai, on a observé la survenue de 35 infections invasives chez les 50 000 non vaccinés, contre 4 chez les 50 000 vaccinés. Le vaccin PRP-T a été comparé à cet essai princeps et donne une protection supérieure : chez 97 000 nourrissons vaccinés en Finlande (4 mois, 6 mois et 14-18 mois), la protection est totale après deux injections. Après vaccination de 12 000 nourrissons aux États-Unis (Californie et Caroline du Nord), l'efficacité est de 100 %.

La Finlande, qui vaccine les nourrissons depuis 1987, n'observait plus de cas de méningite à *Haemophilus influenzae* de type b dès décembre 1991.

En France, pour l'ensemble de la population, l'incidence des infections invasives à *Haemophilus influenzae* a diminué de 1,8 à 0,8/100 000 de 1991 à 1995 et s'est stabilisée de 1995 à 2008 (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]**. Elle est surtout notée pour les méningites chez les enfants de moins de 5 ans avec, chez les moins de 1 an, une incidence pour 100 000 passant de 25 à 0,6 en 2008. Chez les enfants de 1 à 2 ans, l'incidence décroît de 14,3 à 0,2, et chez ceux âgés de 3 à 4 ans, de 2 à 0,2 **[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.

Politique vaccinale, recommandations

La vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* PRP-T est recommandée 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, mais 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.

Associations vaccinales

Ce vaccin peut être administré simultanément en pratiquant les injections en deux sites différents, en particulier avec les autres vaccinations recommandées : Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Poliomyélite, Rougeole, Oreillons, Rubéole.

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 vingt-quatre 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 dus 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Seize années de surveillance des infections invasives bactériennes en France (1991-2006) à travers le réseau Epibac.**
  Revue francophone des Laboratoires
  décembre 2008 ; (407) : p. 35-43.
- **Surveillance des infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France métropolitaine. Réseau Epibac, résultats 2008.**
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm
- **Surveillance des infections invasives à *H. influenzae*, *L. monocytogenes*, *N. meningitidis*, *S. pneumoniae*, *S. agalactiae* et *S. pyogenes* en France métropolitaine. Réseau Epibac, résultats 2009.**
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/epibac/default.htm

- Centre national de référence des *Haemophilus influenzae*.
  Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003.
  Saint-Maurice : InVS, 2005.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/
- Dabernat H., Stahl J.-P., 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 (9) : p. 588-594.
- Fothergill L. D., Wright J.
  Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism.
  J Immunol 1933 ; 24 (4) : 273-284.

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 augmentent la réceptivité des populations à ce virus. L'amélioration des conditions sanitaires s'est accompagnée d'une diminution de l'immunité collective naturelle contre le VHA. Survenant plus tard au cours de la vie, la maladie devient plus grave 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, cutanéo-muqueux régressant en dix à vingt jours. L'évolution est en règle générale 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 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 technique 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. Leur détection est utile dans les enquêtes séroépidémiologiques et pour la sélection prévaccinale. Lors d'épidémies survenant chez de jeunes enfants, des prélèvements salivaires peuvent permettre la détection des IgM, des IgG et même l'identification du virus.

Le centre national de référence (CNR) peut effectuer la détection du virus par PCR et son génotypage à partir du sang ou même de la salive, permettant de caractériser la souche de manière très précise.

Rappel épidémiologique et surveillance

L'excrétion fécale de concentrations très élevées de particules virales et leur grande résistance dans le milieu extérieur expliquent les différents modes de contamination. L'excrétion fécale du virus débute trois à dix jours avant l'apparition des signes cliniques et ne dépasse pas en moyenne trois semaines après le début des signes cliniques.

Transmission

La transmission par voie féco-orale est de loin la plus courante. La contamination par contact direct, de personne à personne, à partir d'un sujet infecté est la plus fréquente, par exemple au sein des familles et dans les collectivités fermées (établissements pour la jeunesse handicapée, crèches, écoles maternelles). Chez les homosexuels masculins, les pratiques sexuelles digito-anales ou oro-anales favoriseraient la transmission de la maladie. La contamination peut être indirecte par consommation d'eau contaminée, de coquillages récoltés en eau insalubre insuffisamment cuits et/ou par ingestion d'aliments contaminés pendant la culture, la récolte ou avant la distribution (salades, tomates, oignons frais, fraises/framboises surgelées) ou enfin contaminés par un préparateur infecté.

D'autres modes de contamination existent mais restent secondaires sur le plan épidémiologique. Il existe un risque de transmission parentérale du VHA à partir de produits sanguins labiles (donneur en phase virémique). Pour les usagers de drogues intraveineuses, 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 VHA a été retrouvé dans la salive, dans des secrétions nasopharyngées ou des urines. Cependant, une transmission par ces liquides biologiques n'a pas été démontrée.

En fonction du risque de transmission du VHA, on distingue quatre types de zones géographiques :

- **des zones de haute endémicité :** où le risque de contracter une hépatite A est très élevé et où la population autochtone est contaminée très tôt dans la vie en raison d'un niveau insuffisant d'hygiène collective (Afrique, Moyen-Orient, sous-continent indien, Chine, Amérique centrale et du Sud) ;
- **des zones d'endémicité moyenne** : elles sont disséminées sur tous les continents ;
- **des zones d'endémicité faible** : la plupart des pays industrialisés, 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 de source commune peuvent survenir (par exemple, liées à la consommation de coquillages). La France est un pays de faible endémicité ;
- **des zones de très faible endémicité :** où le risque d'une contamination autochtone est devenu pratiquement nul. Les pays scandinaves ont éliminé l'hépatite A et leurs habitants sont extrêmement vulnérables à cette maladie lorsqu'ils se déplacent à l'étranger.

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) s'est prononcé en faveur d'un retour à la déclaration obligatoire (DO) le 26 novembre 2004 pour favoriser :

- la détection des cas groupés afin de prendre rapidement les mesures de contrôle ;
- l'estimation des taux d'incidence et ses tendances aux niveaux départemental et national ;
- la description de l'évolution des distributions des cas par classes d'âge et expositions à risque utiles pour définir les politiques de prévention.

Depuis novembre 2005, l'hépatite A est donc une maladie à déclaration obligatoire. De 2006 à 2009, 5 101 cas ont été déclarés, en moyenne 1 276 cas par an (2 cas/100 000 habitants). L'incidence moyenne annuelle chez les moins de 15 ans est trois fois plus élevée que celle des plus de 15 ans (4,42/100 000 *versus* 1,49/100 000). Chaque année, un pic du nombre de cas est survenu en septembre-octobre lié aux séjours pendant les vacances dans des pays de haute endémicité, représentant en moyenne 28 % des cas notifiés. Les expositions à risque les plus fréquentes ont été la présence d'autres cas d'hépatite A dans l'entourage et un séjour hors France métropolitaine, en moyenne respectivement 48 % et 38 % des cas notifiés. Il s'agissait de l'entourage familial pour plus de trois quarts des cas et un séjour dans l'un des pays du Maghreb pour la moitié des cas.

La déclaration obligatoire a permis la détection de cas groupés ou d'épidémies et de prendre rapidement les mesures de contrôle. Chaque année, des cas groupés sont survenus dans des établissements scolaires et des établissements pour l'enfance handicapée. Des épidémies sont signalées dans des populations vivant sur des sites d'accueil pour gens du voyage dans des conditions sanitaires précaires. Une épidémie liée à la consommation d'huîtres est survenue en 2007 dans l'ouest de la France.

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.

Centre de référence

Centre national de référence des virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) :
- Centre coordonnateur : Hôpital Paul-Brousse, Laboratoire de virologie, Hôpitaux universitaires Paris Sud-site Paul-Brousse, 12-14, avenue Paul-Vaillant-Couturier, 94804 Villejuif.
- Laboratoire associé : Centre hospitalier universitaire de Toulouse, Laboratoire de virologie, Institut fédératif de biologie de Purpan, 330, avenue de Grande-Bretagne, 31059 Toulouse Cedex 9.

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]**.

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

De plus, un vaccin associé contre l'hépatite A et la typhoïde, Tyavax®, est disponible pour les personnes de plus de 15 ans. Il contient 160 unités antigéniques de souche vaccinale GBM cultivée sur MRC-5 et 25 µg de polyosides capsulaires de *Salmonella* Typhi (souche Ty 2) par dose.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

L'injection intramusculaire est pratiquée de préférence dans le muscle deltoïde chez l'adulte et, chez l'enfant de moins de 2 ans, dans la partie antéro-latérale de la cuisse. La vaccination consiste en l'administration d'une seule dose, suivie d'un rappel six à douze mois plus tard ; il peut être repoussé jusqu'à trente-six mois ou même cinq ans.

Pour le vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B Twinrix®, le schéma recommandé comprend trois doses, les deux premières à un mois d'intervalle, la troisième six mois plus tard.

Pour le vaccin combiné contre l'hépatite A et la fièvre typhoïde Tyavax®, la protection est obtenue quatorze jours après l'administration d'une seule dose. La dose de rappel de la vaccination hépatite A peut être administrée six à douze mois, voire jusqu'à trente-six 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.

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 douze mois plus tard 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 lymphocytes 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 comporte 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. 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, liée 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 %.

Politique vaccinale, recommandations

La vaccination n'est pas obligatoire, mais peut être recommandée pour protéger l'individu à risque, c'est-à-dire toute personne non immune exposée, lors de ses activités professionnelles, à l'occasion de voyages ou séjours dans des pays d'endémie ou du fait de la survenue d'un cas dans son entourage.

Le risque de contracter une forme grave d'hépatite A doit aussi être pris en considération. La sévérité de la maladie s'accentue avec l'âge. 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 est l'existence d'une hépatopathie chronique sous-jacente, par exemple chez les patients infectés par le virus de l'hépatite B ou C.

Une réflexion menée en 2008 a conduit à préconiser (avis du HCSP du 13 février 2009) cette vaccination dans des situations épidémiologiques particulières (vaccination autour d'un cas, vaccination d'une collectivité lors d'épisodes de cas groupés), en complément des mesures d'hygiène, du contrôle et de l'amélioration des dispositifs sanitaires, de la détection et de l'information des sujets contacts.

La vaccination contre l'hépatite A est ainsi recommandée chez :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologies hépatobiliaires chroniques susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique[1] (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;
- les enfants, à partir de l'âge de 1 an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;
- les homosexuels masculins ;
- les voyageurs devant séjourner dans un pays à hygiène précaire, quelles que soient les conditions du séjour. Un examen sérologique préalable (recherche d'IgG) a un intérêt pour les personnes ayant des antécédents d'ictère, ayant passé leur enfance en zone d'endémie ou nées avant 1945.

En milieu professionnel, la vaccination est recommandée pour les personnels exposés à un risque de contamination :

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (personnels des crèches, assistantes maternelles, etc.) ;
- travaillant dans des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
- en charge du traitement des eaux usées ;
- impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

---

1. Le vaccin contre l'hépatite A (Havrix ®) est désormais remboursé pour les patients atteints de ces pathologies. Arrêté du 26 octobre 2011 modifiant la liste des spécialités pharmaceutiques remboursables aux assurés sociaux : publié au *JO* du 15 novembre 2011.

En **présence d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A confirmé**, la vaccination est recommandée dans :

- l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de toute personne vivant sous le même toit que le cas), afin d'éviter une dissémination intrafamiliale, pouvant entraîner notamment des formes potentiellement graves chez l'adulte. Il est recommandé de vacciner le plus tôt possible sans examen sérologique préalable et dans un délai maximum de quatorze jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas index, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A, réunissant toutes les conditions suivantes : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie et si sa réalisation est compatible avec le délai de quatorze jours, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps totaux témoins d'une immunité ancienne. Seules les personnes ayant une sérologie négative pourront être vaccinées ;
- des communautés de vie en situation d'hygiène précaire[2]. La population exposée, définie par l'investigation épidémiologique menée par l'agence régionale de santé (ARS), sera vaccinée dès l'apparition du premier cas et dans un délai maximum de quatorze jours suivant l'apparition des signes cliniques de ce cas, afin d'éviter une extension épidémique au sein de la communauté et une diffusion hors de la communauté ;
- lors de la survenue de cas groupés (deux cas et plus) dans une collectivité, la vaccination n'est envisagée que dans des situations exceptionnelles et après vérification de l'application effective des mesures d'hygiène et d'une surveillance active par l'ARS.

Dépistage sérologique prévaccinal

Il est inutile de vacciner les individus immuns à la suite d'une infection, symptomatique ou non, par le VHA. La détection sérologique des anticorps IgG anti-VHA permet d'éviter des injections vaccinales inutiles et coûteuses, mais n'est pas indispensable, la présence d'anticorps ne constituant pas une contre-indication à la vaccination.

La rentabilité d'une sélection sérologique systématique peut être estimée par le calcul du taux de prévalence critique pour lequel le rapport coût/efficacité d'un programme de vaccination sans dépistage prévaccinal est identique à celui d'un programme de vaccination avec dépistage prévaccinal. Ce dépistage peut être proposé aux personnes nées en France avant 1945, ou qui ont séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité, ou qui signalent un antécédent évocateur d'hépatite virale.

---

2. Définie notamment par l'absence de sanitaires individuels, d'accès direct dans le domicile à l'eau potable et de tout-à-l'égout. Cette situation dans laquelle l'expérience montre que l'amélioration des mesures d'hygiène sur le court terme est très difficilement réalisable concerne en particulier les communautés de gens du voyage.

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 vingt-quatre heures.

- Les douleurs au site d'injection prédominent, avec une incidence de plus de 10 %.
- Des réactions systémiques de type céphalées (plus de 10 % des personnes vaccinées) et fièvre (>37 °5 C), nausées, vomissements, diarrhée, perte d'appétit (de 1 à 10 %) peuvent également survenir.
- Des réactions allergiques de type anaphylactique 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.

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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Arrêté du 12 novembre 2005 relatif à la notification obligatoire des cas d'hépatite A aiguë.**
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.** *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (10-11) : p. 101-120. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.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.** *Journal officiel*, 11 novembre 2005 ; (263) : p. 17704.
- Institut de veille sanitaire (InVS). **Hépatite A. Données épidémiologiques (2006 à 2010).** [site Internet]. 2011. En ligne :http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Hepatite-A/Donnees-epidemiologiques
- **Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).** *MMWR* 1996 ; 45 (RR-15) : p. 1-30.

- **Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers; Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunuzation Practices (ACIP).**
MMWR 2007 ; 56 (41) : p. 1080-1084.

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : 205-228.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf

- Cohen J.I., Feinstone S., Purcell R.H.
Hepatitis A virus infection in a chimpanzee: duration of viremia and detection of virus in saliva and throat swabs.
J Infect Dis 1989 ; 160 (5) : p. 887-890.

- Couturier E., Letort M.-J., Roque A.-M., 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) : p. 253-256.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/29_30/beh_29_30_2007.pdf

- Debray D., Cullifi P., Devictor D., Fabre M., Bernard O.
Liver failure in children with hepatitis A.
Hepatology 1997 ; 26 (4) : p. 1018-1022.

- Delarocque-Astagneau E., Valenciano M., Darioseq J.M., Rousselle C., Bouvet E., Laporte A.
Une épidémie d'hépatite A chez des homosexuels masculins à Paris en 2000.
Bull Epidemiol Hebd 2001 ; (44) : p. 207-209.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2001/44/beh_44_2001.pdf

- 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 (1) : p. 37-40.

- Joussemet M., Depaquit J., Nicand E., Mac Nab C., Meynard J.-B., Teyssou R., *et al*.
Effondrement de la séroprévalence de l'hépatite virale A chez les jeunes Français.
Gastroenterol Clin Biol 1999 ; 23 (4) : p. 447-452.

- Mac Mahon B.J., 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 (7) : p. 733-739.

- Roy K., Howie H., Sweeney C., Parry J., Molyneaux P., Goldberg D., *et al*.
Hepatitis A and injecting drug misuse in Aberdeen, Scotland: a case control study.
J Viral Hepatitis 2004 ; 11 (3) : p. 277-282.

- Soucie J.M., Robertson B.H., Bell B.P., Mc Caustland K.A., Evatt B.L.
Hepatitis A virus infections associated with clotting factor concentrate in the United States.
Transfusion 1998 ; 38 (6) : p. 573-579.

- Tjon G.M., Coutinho R.A., van den Hoek A., Esman S., Wijkmans C.J., Hoebe C.J., *et al*.
High and persistent excretion of hepatitis A virus in immunocompetent patients.
J Med Virol 2006 ; 78 (11) : p. 1398-1405.

- Wasley A., Fiore A., Bell B.P.
Hepatitis A in the era of vaccination.
Epidemiol Rev 2006 ; (28) : p. 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 (6-7) : p. 612-615.

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. Jusqu'à 1 % des formes symptomatiques 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).

Le 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 ou intranasale 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 excoriations cutanées, ou par l'intermédiaire d'objets personnels (rasoirs, brosses à dents, etc.).

Cependant, le mode de contamination par le VHB demeure inconnu dans près de 30 % des cas.

Suivant le taux de prévalence des marqueurs sérologiques du VHB, on distingue des régions :

- **de basse endémie** (tous marqueurs < 10 %, AgHBs < 2 %) : Amérique du Nord, Europe de l'Ouest, Australie. L'infection survient surtout chez les adolescents et les adultes jeunes ;
- **de moyenne endémie** (tous marqueurs : 10 à 60 %, AgHBs : 2 à 7 %) : Europe de l'Est, Russie, bassin méditerranéen, Moyen-Orient, zone Caraïbe,

Amérique du Sud. L'infection survient chez les adultes jeunes, les adolescents et les enfants ;

- **de haute endémie** (tous marqueurs > 60 %, AgHBs : 8 à 15 %) : Afrique tropicale, Asie du Sud-Est, Chine. L'infection survient surtout chez les nouveau-nés et les enfants.

La France métropolitaine fait partie des pays de faible endémie, mais ce n'est pas le cas de tous les régions et collectivités d'outre-mer (Rom-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.*, 2006) 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 réintroduite[1] 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 ci-après Politique vaccinale*).

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 (IC 95 % : 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. Par ailleurs, 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 de ceux chez qui surviendront les complications tardives (cirrhose, carcinome hépatocellulaire).

1. Article R. 3113-3 du Code de la santé publique (issu du décret n° 99-362 du 6 mai 1999).

Critères de diagnostic

Tout tableau clinique ou biologique évocateur d'une hépatite virale aiguë peut être imputé au VHB si l'antigène HBs est présent et si des IgM anti-HBc sont détectées dans le sérum du patient. Tout tableau clinique ou biologique évocateur d'une hépatite virale chronique peut être imputé au VHB si l'AgHBs et/ou l'ADN du VHB est mis en évidence dans le sérum du patient.

Centre de référence

Centre national de référence des virus des hépatites B, C et Delta :
- Centre coordonnateur : Groupe hospitalier Henri-Mondor, service de bactériologie-virologie-hygiène, Inserm U955, 51, avenue du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny, 94010 Créteil Cedex.
- Laboratoire associé :

Institut national de la transfusion sanguine, laboratoire d'expertise en virologie, 6, rue Alexandre-Cabanel, 75015 Paris.
- Laboratoire associé :

Université Paris-Nord XIII, Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, MCUPH, Groupe hospitalier universitaire Nord, Hôpital Avicenne, 125, rue de Stalingrad, 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® 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® 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® 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® 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 hexavalent Infanrix Hexa® 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.

■ Le vaccin combiné contre l'hépatite B et l'hépatite A Twinrix® existe sous 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 16 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.

Les vaccins sont tous adsorbés sur hydroxyde d'aluminium.

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.

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.

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 Taïwan, 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 dix. 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 Taïwan et en Corée, cet effet ne se limitant pas à la population vaccinée.

Immunisation des nouveau-nés de mère porteuse chronique de l'antigène HBs

L'immunisation du nouveau-né doit être systématique chaque fois que la recherche obligatoire de l'AgHBs chez la mère au sixième mois de grossesse a été positive, 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'immunisation active des nouveau-nés de mère porteuse du virus de l'hépatite B, et d'utiliser pour cette immunisation active un des autres vaccins disponibles dans cette indication. 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 : réglementation, recommandations et conduites à tenir spéciales

Obligations légales

Chez les femmes enceintes

Le dépistage de l'AgHBs au sixième mois de grossesse a été rendu obligatoire depuis le 14 février 1992[2] pour prévenir la transmission périnatale du VHB par l'immunisation passive-active des nouveau-nés dont la mère est porteuse de l'AgHBs.

En milieu professionnel

L'article L. 3111-4 du Code de la santé publique (CSP) rend obligatoire la vaccination contre l'hépatite B pour « *toute personne qui, dans un établissement public ou privé de prévention, de soins ou hébergeant des personnes âgées, exerce une activité professionnelle l'exposant à des risques de contamination* ». Cet article 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 CSP. 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 un établissement[3] dans lequel le personnel exposé doit être vacciné si le médecin du travail évalue que l'exposition de cette personne au risque le justifie[4].

---

2. Décret n° 92-143 du 14 février 1992 relatif aux examens obligatoires prénuptial, pré et postnatal, publié au *Journal officiel* n°40 du 16 février 1992.

3. 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.

4. 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. (cf. Circulaire n° 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).

Le second arrêté, relatif aux conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du CSP et abrogeant l'arrêté du 26 avril 1999, indique que :
1. Les personnes visées par cet article sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B si au moins l'une des conditions suivantes est remplie :
- présentation d'une attestation médicale ou d'un carnet de vaccination prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme selon le schéma recommandé à la date de réalisation de la vaccination :
  – 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 des anticorps anti-HBs[5] 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-HBs[6] 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. 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 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), 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 annuelle[7] 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.

---

5. 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.
6. 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.
7. Pour les professions pratiquant des actes invasifs, telles que définies dans l'avis du CSHPF du 27 juin et 7 novembre 2003.

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.

En 2007, les résultats de deux études menées sur la cohorte française Kidsep (évaluant le risque de survenue d'un premier épisode démyélinisant central ou d'une sclérose en plaques (SEP) ainsi que les risques de rechute d'épisode de démyélinisation après vaccination contre le VHB chez des enfants de moins de 16 ans suivis de 1994 à 2003 pour un premier épisode de démyélinisation) ne montrent pas d'association entre vaccination contre l'hépatite B et SEP.

Dans la population générale

À la suite de plusieurs avis du CSHPF[8], confirmés par l'avis du 14 décembre 2007 du HCSP, la vaccination est actuellement recommandée en priorité chez les nourrissons ainsi que chez les personnes à risque. Le rattrapage des enfants et des adolescents non antérieurement vaccinés jusqu'à l'âge de 15 ans révolus est aussi recommandé.

La vaccination des nourrissons s'effectue à partir de l'âge de 2 mois (sauf pour les enfants nés de mère antigène HBs positif, chez lesquels elle doit être pratiquée impérativement à la naissance[9], associée à l'administration d'immunoglobulines anti-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 injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection, est recommandé.

Pour les adolescents de 11 à 15 ans révolus, un schéma simplifié à deux injections effectuées à six mois d'intervalle peut être utilisé.

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 injections du schéma initial de vaccination, les rappels systé-

---

8. Avis du CSHPF datés du 8 mars 2002, du 14 et 26 septembre 2004.

9. 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.

matiques de vaccin contre l'hépatite B ne restent recommandés que dans des situations particulières (*cf. infra Groupes à risque*).

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 d'utiliser le calendrier présenté dans le **tableau I**.

TABLEAU I

Modalités de la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson

Âge	Vaccin	Valences
2 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, *Haemophilus influenzae* b, **hépatite B**
3 mois	Vaccin pentavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, *Haemophilus influenzae* b
4 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, *Haemophilus influenzae* b, **hépatite B**
16 à 18 mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, *Haemophilus influenzae* b, **hépatite B**

Pour les groupes à risque

Les groupes à risque sont constitués des personnes suivantes, exposées à un risque particulier :

a. nouveau-nés de mères porteuses de l'antigène HBs ;

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

c. enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ;

d. enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité ;

e. personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ;

f. toxicomanes utilisant des drogues parentérales ;

g. voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie (essentiellement 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, etc. ;

j. patients susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, etc.) ;

k. personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;
l. entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant ou ayant vécu sous le même toit) ;
m. partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;
n. personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

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

Couverture vaccinale

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.

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 % ; en 2009, la couverture a progressé et atteint 51 % chez ces enfants.

Les résultats des enquêtes menées en milieu scolaire montrent que la vaccination contre l'hépatite B reste problématique mais les taux de couverture vaccinale, bien qu'insuffisants, semblent progresser. Ainsi, la couverture vaccinale a nettement diminué en classe de 3e en 2003-2004 par rapport à celle estimée lors de la même enquête menée en 2000-2001 auprès de générations d'enfants qui avaient bénéficié des campagnes de vaccination en classe de 6e : la couverture était en effet passée de 62,4 % pour trois ou quatre doses valides à 42,4 % en 2003-2004. En revanche, la couverture vaccinale qui était de 38,1 % pour les élèves en CM2 en 2004-2005, est estimée à 48 % en 2007-2008 (données provisoires, source InVS/Drees). L'enquête en milieu scolaire (2005-2006) montre que les enfants en grande section de maternelle ont un taux de couverture de 37,8 % alors qu'il était de 33,5 % en 2002-2003.

Le remboursement obtenu en 2008 du vaccin hexavalent (arrêté du 17 mars 2008) participe à la relance de la vaccination contre l'hépatite B que l'on commence à observer 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

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B ET ATTEINTES NEUROLOGIQUES DÉMYÉLINISANTES

Une enquête nationale de pharmacovigilance initiée en 1994, à la suite de la notification au réseau national des trente et un CRPV d'un certain nombre d'atteintes neurologiques démyélinisantes, évoquait des poussées de sclérose en plaques (SEP) dans les suites d'une vaccination contre l'hépatite B. Trois études 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*, 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. Cependant, aucun test d'association n'étant statistiquement significatif, il n'était donc pas possible de conclure 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. De nombreuses études internationales ont conforté l'hypothèse de l'absence de lien entre vaccination contre l'hépatite B et PADC.

Une évaluation bénéfice/risque de la vaccination contre l'hépatite B a été faite par l'Institut de veille sanitaire (InVS) : les bénéfices cumulés de la vaccination de préadolescents suivis pendant vingt ans aboutissent à éviter de 10 à 31 hépatites aiguës fulminantes et de 8 à 195 cirrhoses et hépatocarcinomes, tandis que le risque lié à la vaccination n'excéderait pas, s'il existe, 1 à 2 PADC.

La question d'une éventuelle association entre la vaccination et la survenue d'une SEP chez l'adulte avait été relancée par la publication, en septembre 2004, d'une étude cas-témoin américaine concluant à une association significative (Hernan). La Commission d'audition publique, organisée par l'Afssaps, l'Inserm et l'Anaes en novembre 2004, concluait 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 insuffisants pour démontrer un lien de causalité entre vaccination contre le VHB et affections démyélinisantes aiguës et que les données disponibles ne remettaient pas en cause le rapport positif entre bénéfice et risque de la vaccination contre le VHB chez les nourrissons, les enfants et les préadolescents. De plus, même en considérant le niveau d'association suggéré par l'étude de Hernan, le bénéfice de la vaccination restait très supérieur au risque pour les adultes appartenant à un groupe à risque.

L'étude de 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 toute association causale entre vaccination contre l'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 contre l'hépatite B et sclérose en plaques (Mikaeloff *et al*., 2007 voir les deux références).

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 un 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 119*).

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

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).

Gammaglobulino-prophylaxie

L'immunisation passive par injection de gammaglobulines spécifiques anti-HBs est de rigueur après une contamination accidentelle chez un individu non immun ainsi que chez le nouveau-né dont la mère est porteuse du virus de l'hépatite B ; elle doit toujours être associée à la vaccination, l'injection étant pratiquée dans un site différent, généralement dans le muscle fessier.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **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 Maladies transmissibles du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre l'hépatite B.** *Bull Epidemiol Hebd* 1998 ; (31) : p. 133-134. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/1998/31/beh_31_1998.pdf
- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France relatif à la vaccination contre l'hépatite virale B, du 8 mars 2002.** *Bull Epidemiol Hebd* 2002 ; (24) : p. 119. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2002/24/beh_24_2002.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) : p. 222-223. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2006/29_30/beh_29_30_2006.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) : p. 220-221. En ligne : 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.** En ligne : http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcspa20071214_HepB.pdf
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique.** *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (10-11) : p. 101-120. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf
- **Conférence de consensus sur la sclérose en plaque, 7 et 8 juin 2001.** *Rev Neurol* 2001 ; 157 (8-9) : p. 1184-1192.
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.** *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (18-19) : p. 205-228. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- Antona D., Lévy-Bruhl D. **Épidémiologie de l'hépatite B en France à la fin du xx^e siècle.** *Med Mal Infect* 2003 ; 33 : (Suppl. A) : p. 34-41.
- Antona D., Lévy-Bruhl D., Delarocque-Astagneau E. **Déclaration obligatoire des hépatites B aiguës : résultats de la première année de surveillance, France, 1er mars 2003-1er mars 2004.** *Bull Epidemiol Hebd* 2005 ; (31) : p. 157-160. En ligne : 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., *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) : p. 45-49. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- Antona D., Letort M.-J., 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) : p. 425-428. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
- Barin F., Goudeau A., Denis F., Yvonnet B., Chiron J.-P., Coursaget P., *et al.* **Immune response in neonates to hepatitis B vaccine.** *Lancet* 1982 ; 1 (8266) : p. 251-253.

- Begaud B., Dartigues J.-F., Degos F., Denis F., Gaudelus J., Gout O., *et al.*
  Mission d'expertise sur la politique de vaccination contre l'hépatite B en France.
  Rapport DGS, 2002 : 16 p.

- Blumberg B.S.
  Hepatitis B virus, the vaccine, and the control of primary cancer of the liver.
  Proc Natl Acad Sci USA 1997 ; 94 (14) : p. 7121-7125.

- Chang M.H., Chen C.J., Lai M.S., Hsu H.M., Wu T.C., Kong M.S., *et al.*
  Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children.
  N Engl J Med 1997 ; 336 (26) : p. 1855-1859.

- Da Villa G., Pelliccia M.G., Peluso F., Ricciardi E., Sepe A.
  Anti-HBs responses in children vaccinated with different schedules of either plasma-derived or HBV DNA recombinant vaccine.
  Res Virol 1997 ; 148 (2) : p. 109-114.

- Denis F., Abitbol V., Aufrère A.
  Évolution des stratégies vaccinales et couverture vaccinale contre l'hépatite B en France, pays de faible endémie.
  Med Mal Inf 2004 ; 34 (4) : p. 149-158.

- Denis F., Dubois F., Alain S., Siegrist C.A.
  Immunothérapie passive et vaccination contre l'hépatite B.
  In : Denis F., Trepo C. *Virus des hépatites B et Delta.* Paris : Elsevier, coll. Guides Medi/bio, 2004 : p. 155-198.

- Denis F., Tabaste J.-L., Ranger-Roger S. et le groupe d'étude multicentrique.
  Prévalence de l'AgHBs chez 21 476 femmes enceintes : enquête de 12 CHU français.
  Bull Epidemiol Hebd 1994 ; (12) : p. 53-54.

- 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 M.A., Jick S.S., Olek M., Jick H.
  Recombinant hepatitis B vaccine and the risk of multiple sclerosis: a prospective study.
  Neurology 2004 ; 63 (5) : p. 838-842.

- Lévy-Bruhl D., Desenclos J.-C., Rebière I., Drucker J.
  Central demyelinating disorders and hepatitis B vaccination: a risk-benefit approach for pre-adolescent vaccination in France.
  Vaccine 2002 ; 20 (16) : p. 2065-2071.

- Mahoney F.J., Woodruff B.A., Erben J.J., Coleman P.J., Reid E.C., Schatz G.C., *et al.*
  Effect of a hepatitis B vaccination program on the prevalence of hepatitis B virus infection.
  J Infect Dis 1993 ; 167 (1) : p. 203-207.

- Mast E.E., Margolis H.S., Fiore A.E., Brink E.W., Goldstein S., Wang S.A., *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) : p. 1-23.

- Meffre C., Le Strat Y., Delarocque-Astagneau E., Antona D., Desenclos J.-C.
  Prévalence des hépatites B et C en France en 2004.
  Saint-Maurice : InVS, rapports, 2007 : 114 p.
  En ligne : 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) : p. 1105-1110.

- 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) : p. 1176-1182.

- 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 Bio 2005 ; 12 (3) : p. 239-246.

- Sadovnick A.D., Scheifele D.W.
  School-based hepatitis B vaccination programme and adolescent multiple sclerosis.
  Lancet 2000 ; 355 (9203) : p. 549-550.

- Zipp F., Weil J.G., Einhäupl K.M.
  No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination.
  Nature Medicine 1999 ; 5 (9) : p. 964-965.

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* du sérogroupe *Icterohaemorrhagiae*. Elle est transmise à l'homme par contact cutané ou muqueux avec des animaux infectés, un environnement humide ou une eau douce souillés par les urines d'animaux excréteurs.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La durée d'incubation moyenne est de dix jours (cinq à vingt jours). La leptospirose ictéro-hémorragique se caractérise par l'association d'un syndrome pseudogrippal d'apparition brutale avec un syndrome hémolytique et hémorragique, une méningite et une atteinte hépatorénale. 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 hépatorénale sévère ou une myocardite.

Aspects microbiologiques

Les espèces susceptibles de contaminer l'homme sont très diverses. Chaque espèce comporte des hôtes animaux privilégiés. Ils portent et excrètent la

bactérie notamment dans leurs urines. Les leptospires persistent dans le milieu extérieur, notamment dans l'eau, les boues surtout dans des conditions de température (>25 °C), de pH (peu acide) et de salinité (faible) favorables. *Leptospira interrogans* du sérogroupe *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 bactérienne qu'a été développé un vaccin.

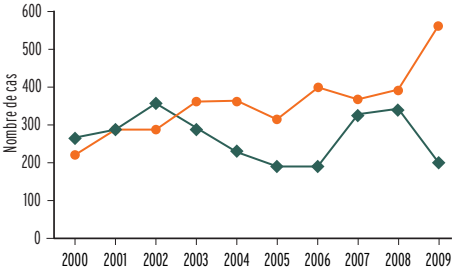
Rappel épidémiologique

De nombreuses espèces animales peuvent être des réservoirs de leptospires : rats, chiens, porcs, bétail, etc. L'exposition à des eaux douces lors d'activités professionnelles ou de loisirs et 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, canotage, pêche, contact avec des animaux domestiques).

Le nombre de cas annuel de leptospirose humaine dans le monde est estimé à 500 000 avec une létalité de 10 %. La leptospirose n'est pas une infection très fréquente en France métropolitaine (342 cas en 2008 et 197 en 2009, d'après le Centre national de référence des leptospiroses). Le sérogroupe *Icterohaemorrhagiae*, agent des formes les plus graves de la maladie, représente 25 à 30 % des cas. Dans les régions et collectivités d'outre-mer (Rom-Com), la leptospirose est plus fréquente et en augmentation (560 cas en 2009) **[figure 1]**. Le sérogroupe *Icterohaemorrhagiae* y est responsable de 40 à 50 % des cas.

FIGURE 1

Cas de leptospirose en métropole et outre-mer



Source : Centre de référence, Institut Pasteur

Centre de référence

Centre national de référence de la leptospirose :
Institut Pasteur, unité de biologie 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®. Il contient 200 millions d'unités de *Leptospira interrogans* du sérogroupe *Icterohaemorrhagiae* par dose de 1 ml.

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.

Efficacité

Le vaccin ne protège que contre *Leptospira interrogans* du sérogroupe *Icterohaemorrhagiae*. Son efficacité est considérée comme bonne.

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 pour les activités professionnelles exposant spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs (*voir avis CSHPF*[1]). La vaccination sera proposée après s'être assuré de la mise en œuvre des mesures de protection générales et individuelles et après information sur la maladie, les comportements à risque et l'efficacité relative du vaccin.

Elle pourra donc être proposée 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 régions d'outre-mer.

Elle pourra également être proposée aux vétérinaires.

En dehors des circonstances professionnelles, la vaccination 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 préva-

1. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (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 En ligne : http://www.sante.gouv.fr/leptospirose.html [dernière consultation le 8/9/2011].

lence 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

Les réactions locales ou locorégionales prédominent. Des réactions systémiques, de type fièvre, céphalées, malaise, vertiges, nausées, myalgies, paresthésies, éruptions urticariennes peuvent également survenir.

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.

La vaccination doit être différée en cas de maladie fébrile ou d'infection aiguë.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **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) : p. 149.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2005/29_30/beh_29_30_2005.pdf

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.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. 5e éd. Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2005 : p. 3-6.
  En ligne : 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) : p. 1938-1946.

- Bharti A.R., Nally J.E., Ricaldi J.N., Matthias M.A., Diaz M.M., Lovett M.A., *et al.*
  Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance.
  Lancet Infect Dis 2003 ; 3 (12) : p. 757-771.

- Centre national de référence des leptospiroses.
  Rapport d'activités 2009.
  En ligne : http://www.pasteur.fr/recherche/Leptospira/RAcnr2009lite.pdf

- Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF).
  Nouvelles recommandations relatives à la prévention du risque chez les personnes exposées à la leptospirose.
  Rapport du CSHPF, 18 mars 2005.
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/cs231.htm

- Picardeau M., Cornet M., Morel V., Sertour N., Chaumet D., Brachet E., *et al*.
  Impact du changement de nomenclature sur le diagnostic et la surveillance de la leptospirose en France.
  Bull Epidemiol Hebd 2008 ; (37) : p. 329-331.

Vaccination contre les infections invasives à méningocoque

Le méningocoque *Neisseria meningitidis* est responsable de près de la moitié des méningites bactériennes de l'enfant de 0 à 18 ans. Les infections à méningocoque restent une cause importante de morbidité et mortalité.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

L'agent pathogène

Le méningocoque est une bactérie exclusivement humaine. L'infection par le méningocoque survient au décours de l'acquisition d'une souche au niveau du rhino-pharynx. La plupart des sujets infectés sont des porteurs asymptomatiques (5 à 10 % de la population générale).

Le méningocoque ne survit pas dans le milieu extérieur. Sa transmission est interhumaine et nécessite un contact proche et répété (exposition aux sécrétions rhino-pharyngées d'un sujet infecté). Rarement, l'acquisition (ou colonisation) est suivie d'une infection invasive.

Le méningocoque possède une capsule polyosidique qui détermine son sérogroupe. Parmi les douze sérogroupes décrits, les sérogroupes A, B, C, Y et W135 sont les plus répandus dans les infections invasives à méningocoque (IIM). Dans les pays industrialisés, les souches de *Neisseria meningitidis* prédominantes sont de sérogroupes B, C, W135 et Y. Le sérogroupe A est principalement retrouvé en Afrique subsaharienne, dans la « ceinture méningitique » où il est responsable de poussées épidémiques sur un fond endémique.

Rappel clinique

Il existe deux formes cliniques principales d'infections invasives 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 rhino-pharyngé. Cette bactériémie va permettre le franchissement de la barrière hématoméningée, 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 (pertes de substances cutanées, amputation, etc.). 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.

Rappel épidémiologique

La surveillance des infections invasives à méningocoque repose sur la déclaration obligatoire (DO). Elle permet notamment de détecter les situations épidémiques et les augmentations d'incidence et de décrire l'évolution annuelle de la maladie. Le Centre national de référence (CNR) des méningocoques contribue à la surveillance des clones épidémiques potentiels par les typages moléculaires de *Neisseria meningitidis*.

- Pour les dix dernières années, entre 500 et 800 cas annuels ont été déclarés **[figure 1]**. Le taux d'exhaustivité de la déclaration des IIM est régulièrement estimé par la méthode de capture-recapture à deux ou trois sources. La dernière estimation effectuée en 2005 a conduit à utiliser un taux d'exhaustivité de 92 % pour 2009.
- Le taux d'incidence des infections invasives à méningocoque est, en France, inférieur à 2 cas pour 100 000 habitants par an et était de 1,1 en 2009. En France, les sérogroupes principaux sont le B et le C, le B étant prédominant. En 2009, le sérogroupe B représentait 72 % des cas, le sérogroupe C, 22 %, le sérogroupe W135, 3 % et le sérogroupe Y, 3 % **[figure 2]**.
- La fréquence des souches invasives C connaît d'importantes fluctuations cycliques : un pic d'incidence est survenu en 1992 puis un second en 2002, année au cours de laquelle le taux d'incidence a atteint 0,4/100 000. Le taux d'incidence est en baisse depuis 2002 et était en 2009 de 0,2 (125 cas).

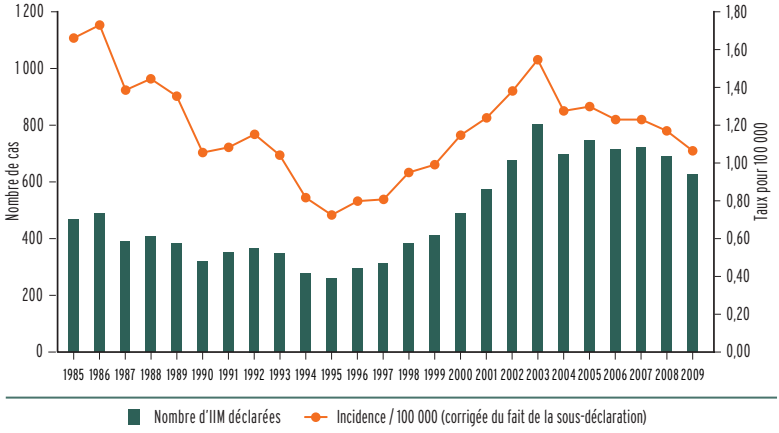
Le sérogroupe W135, responsable d'épidémies notamment lors du pèlerinage à La Mecque en 2000 et en Afrique (Burkina Faso en 2003), est installé en France depuis 2000 et reste stable.

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 24 ans, enfin les enfants de 5 à 14 ans **[figure 3]**.

La létalité calculée sur les cas déclarés entre 2003 et 2009 était de 9 % pour les IIM B (près de 40 décès par an en moyenne) et 16 % pour les IIM C (environ 25 décès pas an en moyenne).

FIGURE 1

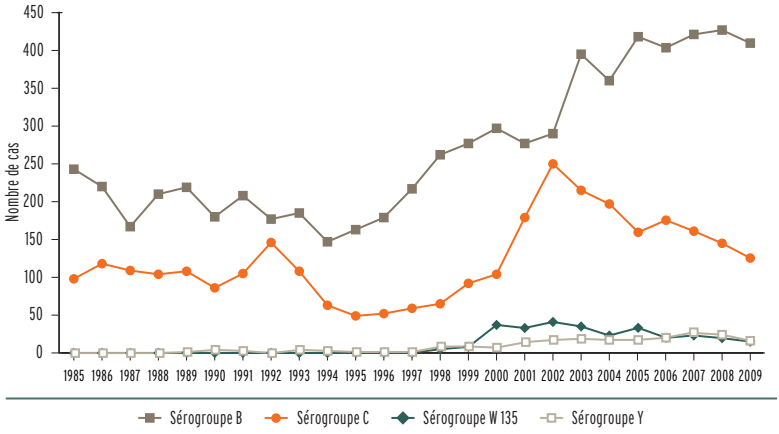
Nombre de cas déclarés et incidence (pour 100 000 habitants) des infections invasives à méningocoque (IIM) corrigée pour la sous-déclaration, France, 1985-2009



Source : données de déclaration obligatoire, InVS.

FIGURE 2

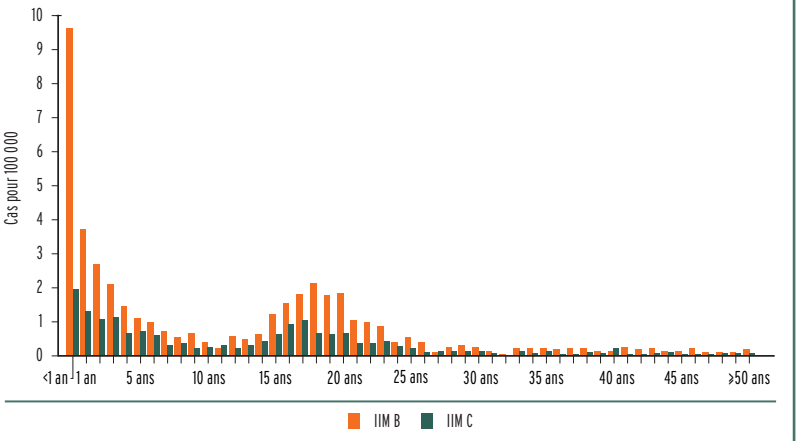
Évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupes B, C, W135 et Y déclarés France, 1985-2009



Source : données de déclaration obligatoire, InVS.

FIGURE 3

Taux d'incidence annuel moyen par année d'âge pour les infections invasives à méningocoque (IIM) de sérogroupes B et C, 2004-2009



Source : données de déclaration obligatoire, InVS.

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 liées à des souches appartenant à des complexes clonaux particuliers et ayant une capacité de dissémination plus marquée que les souches endémiques peuvent survenir.

Critères de déclaration des cas

Les critères de déclaration obligatoire (DO) actuels (changements de définitions en 2002 puis 2006[1]) sont :

- 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 (détectés par PCR) ;
- 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.

1. En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/iim/ [dernière consultation le 14/9/2011]

Dans l'entourage d'un cas répondant à cette définition, une prophylaxie doit être envisagée conformément aux recommandations en vigueur (Instruction n° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque).

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.

Centre de référence

Centre national de référence des méningocoques :
Institut Pasteur, Unité des infections bactériennes invasives, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.

VACCINATION

On dispose en France de plusieurs types de vaccin :
- les vaccins méningococciques non conjugués (bivalent A + C et tétravalent A, C, Y, W135) ;
- les vaccins méningococciques conjugués (C et tétravalent A, C, Y, W135).

Il n'existe pas actuellement de vaccin contre le méningocoque B disposant d'une autorisation de mise sur le marché (AMM).

LES VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES POLYOSIDIQUES NON CONJUGUÉS

Caractéristiques des vaccins

Ces vaccins sont composés de polyosides purifiés de la capsule de *Neisseria meningitidis* :
- A et C commercialisé sous le nom de Vaccin méningococcique A + C polyosidique®. Il contient 50 µg de chacun des deux polyosides.
- A, C, Y, W135 commercialisé sous le nom de Mencevax®. Il contient 50 µg de chacun des quatre polyosides pour une dose de 0,5 ml.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Les vaccins méningococciques non conjugués 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 polyosidique 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.

Efficacité

Le vaccin A+C 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.

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.

LES VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES POLYOSIDIQUES CONJUGUÉS

LES VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES 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* ;
- **Menjugatekit®**, vaccin méningococcique du groupe C oligosidique conjugué à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae* ;
- **Neisvac®**, vaccin méningococcique polyosidique du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique.

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 (Menjugatekit®). 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 anamnestique. 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.

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 sérogroupe vaccinal.

Associations vaccinales

Les vaccins méningocciques 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 ou sous forme de vaccin hexavalent, vaccin pneumococcique conjugué 7-valent.

Dans diverses études menées avec différents vaccins, l'administration concomitante de vaccins conjugués méningococciques du sérogroupe C avec des combinaisons contenant des composants coquelucheux acellulaires (avec ou sans virus poliomyélitiques inactivés, antigène de surface de l'hépatite B ou Hib conjugué) a montré des moyennes géométriques des titres d'anticorps sériques bactéricides (ASB) plus faibles comparativement aux administrations séparées ou aux coadministrations avec des vaccins coquelucheux à germes

entiers. Les proportions de sujets qui atteignent des titres d'ASB d'au moins 1/8 ou 1/128 ne sont pas touchées. Actuellement, les conséquences potentielles de ces observations sur la durée de protection ne sont pas connues.

Effets indésirables

Lorsque ces vaccins sont administrés simultanément avec d'autres vaccins, les réactions mineures suivantes sont fréquentes : rougeur, sensibilité ou œdème au point d'injection (jusqu'à 50 % des vaccinés), irritabilité (environ 80 % des nourrissons vaccinés) et fièvre supérieure à 38 °C (9 %). Néanmoins, la fréquence de ces effets indésirables est inférieure à celle observée pour d'autres vaccins pédiatriques ou pour d'autres vaccins polyosidiques 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.

LE VACCIN MÉNINGOCOCCIQUE POLYOSIDIQUE ACYW135 CONJUGUÉ MENVEO®

Caractéristiques du vaccin

Le vaccin méningococcique Menveo® contient 10µg d'oligoside de *Neisseria meningitidis* (Nm) du groupe A, 5µg de Nm du groupe C, 5µg du groupe W 135 et 5 µg du groupe Y, conjugués à la protéine CRM197 de la toxine de *Corynebacterium diphtheriae*.

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin doit être administré sous forme d'une injection unique d'une dose de 0,5 ml par voie intramusculaire.

Ce vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Ce vaccin est indiqué chez les adolescents (âgés de 11 ans et plus) et les adultes.

Efficacité

L'immunogénicité du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo® a été évaluée chez l'enfant âgé de 11 ans et plus et chez l'adulte jusqu'à 65 ans et comparée à celle obtenue avec deux vaccins tétravalents, non conjugué et conjugué (tous deux non disponibles en France/Europe). L'efficacité protectrice a été estimée par l'activité bactéricide du sérum en présence de complément humain (titre hSBA > 1:8).

Immunogénicité chez les adolescents

Dans le groupe de sujets âgés de 11 à 18 ans de l'étude pivot, le pourcentage de sujets qui présentaient un titre > 1:8 après une dose de vaccin était : sérogroupe A (N = 1 075) 75 % (IC 95 % : 73-78) ; sérogroupe C (N = 1 043) 84 % (IC 95 % : 82-86) ; sérogroupe W135 (N = 1 024) 96 % (IC 95 % : 95-97) ; sérogroupe Y (N = 1 036) 88 % (IC 95 % : 85-90). Dans une étude comparant l'immunogénicité de Menveo® à celle d'un vaccin non conjugué, la réponse immunitaire était similaire (pour les sérogroupes W et Y) et supérieure (pour les sérogroupes A et C) à celle obtenue avec le comparateur non conjugué. Chez les adolescents, un an après la vaccination, la réponse immune bactéricide reste supérieure à celle obtenue avec le comparateur non conjugué pour les sérogroupes C, Y et W135 et similaire pour le sérogroupe A.

Immunogénicité chez les adultes

Dans le groupe de sujets âgés de 19 à 55 ans de l'étude pivot, le pourcentage de sujets qui présentaient un titre > 1:8 après une dose de vaccin était : sérogroupe A (N = 963) 69 % (IC 95 % : 66-72) ; sérogroupe C (N = 961) 80 % (IC 95 % : 77-83), sérogroupe W135 (N = 484) 94 % (IC 95 % : 91-96) ; sérogroupe Y (N = 503) 79 % (IC 95 % : 76-83).

Immunogénicité chez les personnes âgées

Dans une étude comparant l'immunogénicité de Menveo® à celle d'un vaccin non conjugué chez des sujets âgés de 56 à 65 ans, la réponse immunitaire était similaire pour les quatre sérogroupes et supérieure pour les sérogroupes A et Y.

La durée de protection conférée par le vaccin Menveo® est inconnue. Chez les adolescents, un an après la vaccination, la réponse immune bactéricide reste supérieure à celle obtenue avec le comparateur non conjugué pour les sérogroupes C, Y et W135 et comparable pour le sérogroupe A.

Associations vaccinales

Menveo® peut être administré en même temps que le vaccin diphtérique, tétanique, coquelucheux acellulaire (Tdap) seul ou avec le vaccin Tdap et le vaccin quadrivalent papillomavirus humain.

L'administration de Menveo® un mois après le Tdap a montré des réponses immunitaires vis-à-vis du sérogroupe W135 significativement plus basses

statistiquement. Comme il n'y avait pas d'impact sur le pourcentage de sujets séroprotégés, les conséquences cliniques ne sont actuellement pas connues.

Une légère diminution de la réponse immunitaire vis-à-vis de deux des trois antigènes de *B. pertussis* a été observée. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Effets indésirables

La sécurité de Menveo® a été évaluée dans cinq essais cliniques randomisés contrôlés incluant 6 185 sujets (âgés de 11 à 65 ans) qui ont reçu Menveo®.

L'incidence et la gravité de toute réaction locale, systémique ou autres réactions étaient généralement semblables dans le groupe Menveo® dans toutes les études et dans les groupes d'adolescents ou d'adultes. Le profil de réactogénicité et les taux d'événements indésirables parmi les sujets âgés de 56 à 65 ans qui ont reçu Menveo® (N = 216) étaient semblables à ceux observés dans le groupe de sujets âgés de 11 à 55 ans.

Les réactions indésirables locales et systémiques les plus fréquemment observées dans les sept jours suivant la vaccination étaient une douleur au site d'injection (< 40 %) et des céphalées (30 %).

Contre-indications

L'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin y compris l'anatoxine diphtérique (CRM-197), ou une réaction ayant menacé le pronostic vital après une injection d'un vaccin contenant des composants semblables, constitue une contre-indication.

Comme pour les autres vaccins, l'administration des vaccins doit être différée chez les sujets présentant une maladie fébrile aiguë sévère.

LES VACCINS MÉNINGOCOCCIQUES À VÉSICULES DE MEMBRANE (OMV) : LE VACCIN CONTRE LES INFECTIONS À MÉNINGOCOQUE B

Les vaccins polyosidiques ne sont pas actifs pour la prévention des infections à méningocoque B. En effet, une communauté antigénique entre le polyoside capsulaire B et certains composants du cerveau rend ce polyoside 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.

POLITIQUE VACCINALE, RECOMMANDATIONS

■ **La vaccination systématique avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué est recommandée chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois.**

Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée selon le même schéma vaccinal à une dose.

■ La vaccination est par ailleurs recommandée pour **les groupes à risque** suivants :

– les sujets contacts d'un cas d'infection à méningocoque de sérogroupe A, C (non antérieurement vaccinés), Y ou W135. La vaccination **[tableau I]** doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours qui suivent le dernier contact avec le cas index ;

– les enfants souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle.

L'utilisation du vaccin conjugué tétravalent ACYW135 est recommandée pour les enfants de 11 ans et plus souffrant de déficit en fraction terminale du complément, en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle. L'Afssaps[2], dans sa mise au point du 11 novembre 2010, permet son utilisation (hors AMM) pour les enfants âgés de 2 à 10 ans atteints de ces pathologies.

■ **Pour les voyageurs**, la vaccination est recommandée aux personnes :

– se rendant dans une zone d'endémie (en particulier « la ceinture méningitique » en Afrique **[figure 4]**) ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, en cas de résidence ou de séjour en contact étroit avec la population locale ;

– se rendant dans ces zones pour y exercer une activité dans le secteur de la santé ou auprès de réfugiés.

Les vaccins recommandés dans ces circonstances sont :

– pour les personnes âgées de 6 mois et plus, en cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe A, avec le vaccin méningococcique A + C ;

– à partir de l'âge de 2 mois, en cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe C, avec le vaccin méningococcique C conjugué ;

– en cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe W135 ou Y :

- pour les personnes âgées de 11 ans et plus avec le vaccin tétravalent ACYW135 conjugué,
- pour les enfants âgés de 2 à 10 ans avec le vaccin tétravalent ACYW135 non conjugué.

Depuis 1988, l'Arabie saoudite exige que les pèlerins se rendant en pèlerinage à La Mecque aient été préalablement vaccinés. Le **vaccin tétravalent A, C, Y, W135** est obligatoire pour ces pèlerins en raison d'un important contage par des souches du sérogroupe W135.

---

2. Mise au point de l'Afssaps sur la vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque. En ligne : http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Vaccination-des-enfants-de-2-a-11-ans-presentant-des-facteurs-de-risque-d-infections-invasives-a-meningocoque-Mise-au-point (Dernière consultation le 29 septembre 2011)

TABLEAU I

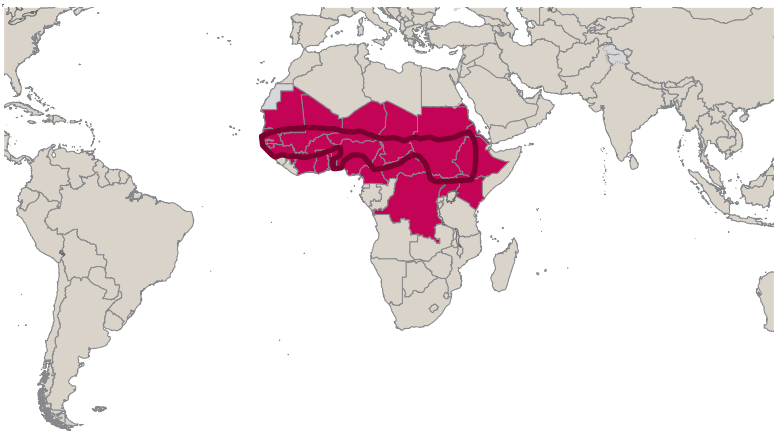
Récapitulatif de la vaccination antiméningococcique autour d'un cas d'IIM

Sérogroupe du cas index d'IIM	Contact sans antécédent de vaccination	Contact avec antécédent de vaccination contre le sérogroupe correspondant au cas index
IIM C	Vaccin conjugué C **À partir de 2 mois** • Nourrisson de moins de 12 mois : deux injections suivies d'un rappel au cours de la deuxième année • À partir de 12 mois : une seule injection	**Si vacciné depuis plus de cinq ans avec un vaccin conjugué** • Rappel si l'âge était de moins de 5 ans à la première vaccination. • Pas d'injection si l'âge était de plus de 5 ans à la première vaccination.
		Si vacciné depuis moins de cinq ans avec un vaccin conjugué Pas de rappel
		Si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (bivalent A+C ou tétravalent A/C/Y/W135) Revaccination (une dose de conjugué C)
IIM A	**De 6 mois à 10 ans** Une dose de vaccin non conjugué bivalent A+C	**De 6 mois à 10 ans** Revaccination si vacciné depuis plus de trois ans (une dose de vaccin non conjugué bivalent A+C)
	À partir de 11 ans Une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135	**À partir de 11 ans** Rappel si vacciné depuis plus de trois ans (une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135)
IIM Y ou W135	**De 2 ans à 10 ans** Une dose de vaccin non conjugué tétravalent A/C/Y/W135	**De 2 ans à 10 ans** Revaccination si vacciné depuis plus de trois ans (une dose de vaccin non conjugué tétravalent A/C/Y/W135)
	À partir de 11 ans Une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135	**À partir de 11 ans** Rappel si vacciné depuis plus de trois ans (une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135)

Extrait de l'Instruction n° DGS/R11/2011/33 du 27 janvier 2011 relative la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.

FIGURE 4

Méningite à méningocoque*, pays ou territoires à haut risque, 2009



* Des cas de méningite à méningocoque se produisent partout dans le monde.

Source : OMS 2011.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 25 juin 2010 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 136-137.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf

- **Avis complémentaire du Haut Conseil de la santé publique du 17 décembre 2010 relatif à l'utilsation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : 150.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf

- **Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France concernant la vaccination contre les méningocoques de sérogroupe A, C, Y, W135 des voyageurs se rendant en zone d'endémie, du 14 septembre 2001.**
  Bull Epidemiol Hebd 2002 ; (24) : 118.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2002/24/beh_24_2002.pdf

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf

- **Instruction N° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque et annexe N° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.**
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillnace/iim/annexe_instruction_dgs_n33_27_01_2011_prophylaxie_iim.pdf

- Alonso J.M., Taha M.K.
  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 : p. 119-121.
  En ligne : 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) : p. 59-63.

- Bramley J.C., Hall T., Finn A., Buttery R.B., Elliman D., Lockhart S., *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) : p. 2924-2931.

- Buisson Y., Rey J.L., Nicolas P., Soares J.L., Meyran M.
  Vaccination systématique des militaires français contre les méningococcies A et C. Bilan après 5 ans.
  Bull Epidemiol Hebd 1999 ; (11) : p. 42-43.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/1999/9911/beh_11_1999.pdf

- Caugant D.A.
  Population genetics and molecular epidemiology of Neisseria meningitidis.
  APMIS 1998 ; 106 (5) : p. 505-525.

- Denis F., Rey J.-L., Amadou A., Saliou P., Prince-David M., M'Boup S., *et al*.
  Emergence of meningococcal meningitidis caused by W 135 serogroup in Africa.
  Lancet 1982 ; 2 (8311) : p. 1335-1336.

- 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) : p. 165-168.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2004/34/BEH_34_2004.pdf

- Maiden M.C.J., Stuart J.M. for the UK Meningococcal Carriage Group.
  Carriage of serogroup C meningococci 1 year after meningococcal C conjugate polysaccharide vaccination.
  Lancet 2002 ; 359 (9320) : p. 1829-1830.

- 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 2001 ; 20 (suppl 1) : S58-S67.

- Parent du Châtelet I., Taha M.K.
  Les infections invasives à méningocoques en France en 2005.
  Bull Epidemiol Hebd 2006 ; (49) : p. 383-387.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2006/49/beh_49_2006.pdf

- Parent du Châtelet I., Taha M.K., Sesboüé 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 (6) : p. 537-540.

- Parent du Châtelet I., Taha M.K., Lepoutre A., Lévy-Bruhl D.
  Les infections invasives à méningocoques en France en 2006.
  Bull Epidemiol Hebd 2007 ; (51-52) : p. 437-441.
  En ligne : 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 : p. 113-117.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/

- Trotter C.L., Andrews N.J., Kaczmarski E.B., Miller E., Ramsay M.E.
  Effectiveness of meningococcal serogroup C conjugate vaccine 4 years after introduction.
  Lancet 2004 ; 364 (9431) : p. 365-367.

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 unilatérale 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 ; elle survient 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 trivalent.

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 neuroméningées ont été suivies par le réseau Epivir de 1983 à 1992.

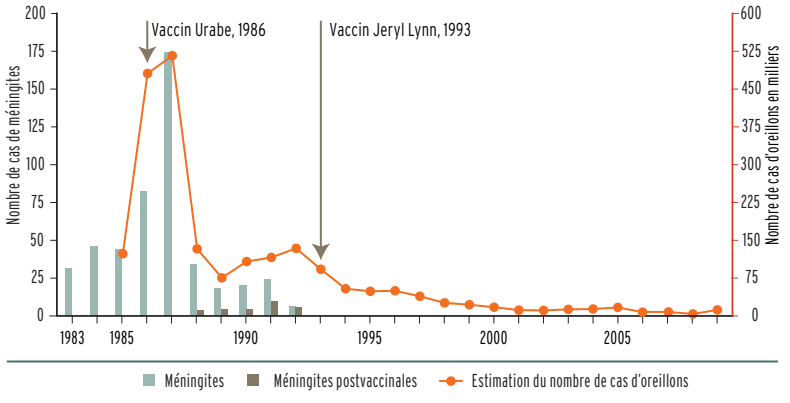
À la suite de la mise en œuvre des campagnes de promotion de la vaccination depuis 1983, la couverture vaccinale à l'âge de 2 ans a progressé régulièrement, mais stagne depuis la fin des années quatre-vingt-dix aux alentours de 85 %, avec d'importantes disparités régionales. Les données InVS-Drees font état, pour l'année 2007, d'une couverture de 90 % en France pour la première dose. La couverture mesurée à l'âge de 6 ans par l'enquête menée en milieu scolaire en 2005-2006 était de 93 % pour la première dose et 44 % pour la deuxième dose.

La couverture mesurée auprès des élèves de CM2 en 2004-2005 était de 96 % pour la première dose et de 74 % 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.

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

Incidence des oreillons et des méningites ourliennes en France, 1983-2009



Source : Réseau Sentinelles, LNS, EPIVIR.

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 (M-M-R Vax Pro® et Priorix®) sont la souche Jeryl Lynn pour le premier et la souche RIT4385 dérivée de Jeryl Lynn pour le Priorix®.

Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, possèdent une AMM européenne, mais ne sont pas commercialisés en France fin 2011. 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.

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.

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. 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 devraient permettre 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 de l'Organisation mondiale de la santé (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 (*voir chapitre Vaccination trivalente contre la rougeole, les oreillons et la rubéole*) :

- la première dose de vaccin trivalent est recommandée à 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, les adolescents et adultes nés depuis 1980 et après et n'en ayant pas encore bénéficié.

Les mesures ci-dessus, concernant les personnes âgées de plus de 24 mois et nées depuis 1980, 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 trivalente, 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 Lynn. Les réactions méningées surviennent entre le 15e et le 21e 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 vaccin trivalent 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 séronégativation 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 lymphocytes CD4 soient supérieurs à 200/mm³).

L'utilisation du vaccin Priorix® est déconseillée pendant la grossesse. M-M-R Vax Pro® (AMM européenne) ne doit pas être administré aux femmes enceintes.

La grossesse doit être évitée dans les trois mois suivant la vaccination.

Mises en garde spéciales et précautions 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 10 février 2011 relatif à l'actualisation des recommandations vaccinales contre la rougeole pour les adultes.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 153-155.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf
- Ministère de la Santé et des Solidarités.
  Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France, 2005-2010.
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf
- Antona D., Fonteneau L., Lévy-Bruhl D., Guignon N., De Peretti C., Niel X., *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) : p. 45-49.
- Center for Disease Control and Prevention.
  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 Mortal Wkly Rep 1998 ; (47) : 1-57.
- Fonteneau L., Guthmann J.-P., Collet M., Vilain A., Herbet J.-B., Lévy-Bruhl D.
  Couvertures vaccinales chez l'enfant estimées à partir des certificats de santé du 24e mois, France, 2004-2007.
  Bull Epidemiol Hebd 2010 ; (31-32) : p. 330-333.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/31_32/beh_31_32_2010.pdf
- Fonteneau L., Urcun J.-M., Kerneur C., Guthmann J.-P., Guignon N., Lévy-Bruhl D., *et al.*
  Couvertures vaccinales des enfants âgés de 11 ans scolarisés en CM2, France, 2004-2005.
  Bull Epidemiol Hebd 2008 ; (51-52) : p. 493-497.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2008/51_52/beh_51_52_2008.pdf
- Livartowski A., Reinert P.
  Analyse coût-avantage de la vaccination contre les oreillons.
  Med Mal Infect 1987 ; (17) : p. 515-518.

- Nardone A., Pebody R.G., van den Hof S., Lévy-Bruhl D., Plesner A.M., Rota M.C., *et al*.
  Sero-epidemiology of mumps in Western Europe.
  Epidemiol Infect 2003 ; 131 (1) : p. 691-701.

- Plotkin S.A.
  Mumps vaccine.
  In : Plotkin S.A., Oreinstein W.A., Offit P.A. eds.
  Vaccines. 4th ed Philadelphia, Pa : Elsevier, 2004 : p. 441-469.

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.

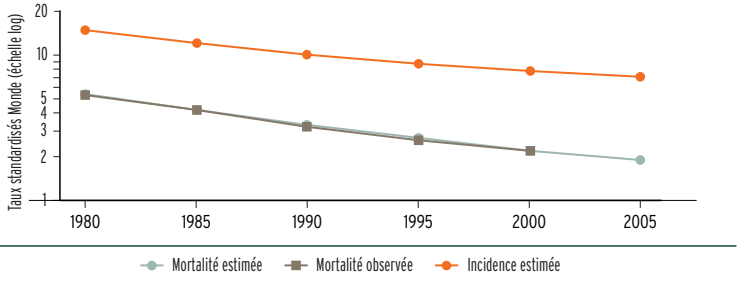
Les nouveaux vaccins dirigés contre certains types de papillomavirus sont des vaccins uniquement préventifs, c'est-à-dire à administrer avant l'infection par les types de HPV contenus dans ces vaccins.

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 de 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, 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 à ceux des autres pays, européens ou non, développés ou en voie de développement.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

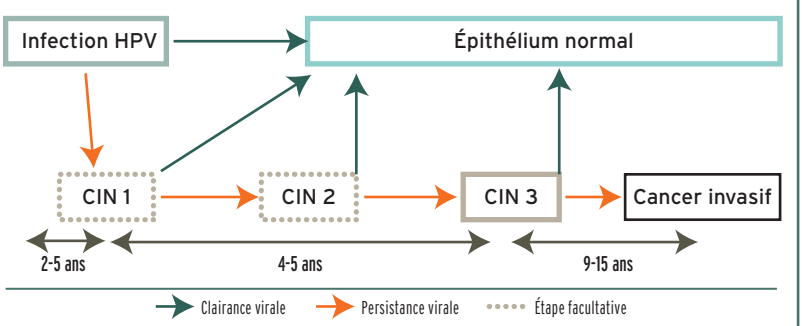
Rappel clinique et histologique

L'infection à HPV est une des trois IST les plus fréquentes dans la population générale. Tout contact 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 de 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 importante (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. Les HPV 16 et 18 sont en cause dans environ 73 %

FIGURE 2



CIN : dysplasies cervicales de stade 1 ou 2 ou 3

Source : InVS, 2008

des cancers. 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. Elle nécessite 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, confluant 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 bowenoïde. Les condylomes anogénitaux sont, en règle générale, des lésions bénignes mais fréquentes, volontiers récidivantes après traitement, et retentissant sur la vie psychoaffective.

Rappel épidémiologique

Plus de 70 % des adultes ont 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.

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.

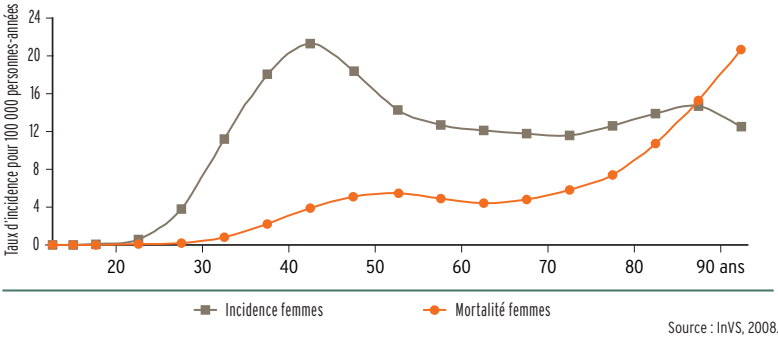
Le cancer du col de l'utérus est en France le dixième cancer féminin pour le nombre de cas incidents avec plus de 3 068 cas estimés en 2005. C'est le quinzième cancer féminin pour le nombre de décès avec 1 067 décès en 2005. Depuis vingt-cinq ans, ses taux d'incidence et de mortalité n'ont cessé de diminuer avec toutefois un ralentissement de la décroissance sur les cinq dernières années. Le pic d'incidence est à 40 ans et le pic de mortalité à 50 ans. Parallèlement, le risque d'être atteinte d'un cancer du col utérin avant 74 ans a considérablement diminué avec l'année de naissance. L'âge médian lors du diagnostic est de 51 ans **[figure 3]**. La survie relative à cinq ans est inférieure à 70 % avec toutefois une décroissance importante selon l'âge : 82 % à cinq ans chez les femmes les plus jeunes (15-44 ans), 38 % chez les femmes de 75 ans et plus. Les personnes immunodéprimées, du fait d'une infection par le virus de l'immunodéficience humaine, d'une transplantation, etc. présentent un surrisque de développer des cancers dus aux HPV.

Les recommandations internationales (Organisation mondiale de la santé, Centre international de recherche sur le cancer, Union européenne) sont unanimes pour recommander 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

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.

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, d'après ces mêmes données, le taux de couverture moyen des femmes (tous âges confondus) sur trois ans était de 57,4 % entre 2005 et 2007. Ainsi, plus de 40 % des femmes n'auraient pas bénéficié de FCU au cours de ces trois années.

Centre de référence

Centre national de référence pour le papillomavirus :
Institut Pasteur, Unité de rétrovirologie moléculaire/Unité génétique, papillomavirus et cancer humain, 25, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.

VACCINATION

Deux vaccins ont une AMM en France :
- le vaccin quadrivalent [HPV 6, 11, 16, 18] Gardasil®, AMM le 20 septembre 2006 ;
- le vaccin bivalent [HPV 16, 18] Cervarix®, AMM le 20 septembre 2007.

Caractéristiques des vaccins

Les vaccins papillomavirus sont des vaccins recombinants, composés de protéines L1 de capside sous forme de pseudoparticules 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**.

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-O-desacyl-4-monophosphoryl lipid A (MPL) (50 µg)

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®).

Ils se conservent au réfrigérateur entre +2 °C et + 8 °C, à l'abri de la lumière. Ils ne doivent pas être congelés.

Efficacité

Efficacité clinique

Gardasil®

À partir des deux études pivots ayant inclus plus de 17 500 femmes âgées de 16 à 26 ans, sur une durée médiane de 3,6 ans, 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 98,2 % 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 100 % dans la prévention des lésions vulvaires et vaginales de haut grade liées aux HPV 6, 11, 16 et 18 (VIN 2/3, et VaIN 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 trente-neuf mois, l'efficacité de Cervarix® dans la prévention des lésions cervicales de haut grade (CIN 2/3) associées à l'infection par les HPV 16 et 18 était de 92,9 % (IC 95 % : 79,9-98,3), de 95,7 % (IC 95 % : 82,9-99,6) pour HPV 16, de 86,7 % (IC 95 % : 39,7-98,7) pour HPV 18, dans la cohorte ATP (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 trois doses de vaccin).

Sur la base d'une analyse post-hoc d'attribution des types de HPV (exclusion des cas, dans le groupe vaccin comme dans le groupe contrôle, qui n'ont

pas été considérés comme étant imputables à des infections par HPV 16 ou HPV 18 acquises au cours de l'étude), il y a eu 1 cas de CIN2/3 ou d'AIS dans le groupe vaccin contre 53 cas dans le groupe contrôle [Efficacité 98,1 % (IC à 96,1 % : 88,4-100)] et aucun cas de CIN3 ou d'AIS dans le groupe vaccin contre 8 cas dans le groupe contrôle [Efficacité 100 % (IC à 96,1 % : 36,4-100)].

A noter qu'il a été observé, pour les deux vaccins, une protection croisée vis-à-vis de certains autres types de HPV oncogènes que les HPV 16 et 18.

Efficacité immunologique

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.

Politique vaccinale : recommandations

Les recommandations vaccinales du Haut Conseil de la santé publique[1] 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 ; y compris dans les régions françaises d'outre-mer[2] ;
- 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 primoprescription de contraception, d'un recours à une pilule du lendemain, d'une consultation pour tout autre motif.

Chez les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe[3], la vaccination contre les HPV peut être proposée avant l'âge de 14 ans en restant dans la limite d'âge de l'AMM de ces vaccins (9 ans). Le HCSP recommande que ces jeunes filles puissent bénéficier d'un suivi annuel des taux d'anticorps vaccinaux.

Par ailleurs, le HCSP recommande aussi que soient expliqués 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 ;

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.

---

1. Avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) du 14 décembre 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 16 et 18 par un vaccin bivalent, complétant l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) du 9 mars 2007 relatif à la vaccination contre les papillomavirus humains 6, 11, 16 et 18.
2. Avis du HCSP du 5 mai 2008 relatif à l'âge de la vaccination des jeunes filles contre les papillomavirus humains (HPV) dans les départements français d'outre-mer.
3. Avis du HCSP du 5 mai 2008 relatif à l'âge de la vaccination contre les papillomavirus humains (HPV) des jeunes filles devant bénéficier d'une greffe.

Dans son avis du 17 décembre 2010[4], le HCSP, après avis du Comité technique des vaccinations (CTV) :

- rappelle les recommandations déjà formulées par le CTV et le CSHPF, section des maladies transmissibles dans leur avis du 9 mars 2007, et notamment :

– la nécessité d'organiser le dépistage des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus sur l'ensemble du territoire, la vaccination contre les HPV 16 et 18 ne pouvant s'y substituer,

– la nécessité de faire 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 de l'ensemble des cancers du col de l'utérus ;

- souligne :

– que les deux vaccins ont montré leur effet protecteur contre les lésions CIN2 ou plus liées aux génotypes 16 et 18,

– que le vaccin quadrivalent a montré de plus une efficacité dans la prévention :

- des lésions dues aux HPV de génotypes 6 et 11 (notamment condylomes génitaux et CIN),
- des lésions vulvaires et vaginales précancéreuses de grade 2 ou plus (VIN 2 ou plus et VaIN 2 ou plus),

– que les données disponibles sont en faveur d'une plus grande capacité du vaccin bivalent à induire une protection croisée vis-à-vis de certains autres types de HPV oncogènes que les HPV 16 et 18,

– que les données cliniques de tolérance de l'adjuvant AS04 contenu dans le vaccin bivalent sont satisfaisantes ;

- **considère que dans l'état actuel des connaissances, et dans le cadre de la stratégie de vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans, il n'y a plus lieu de recommander de façon préférentielle l'un des deux vaccins.**

Il rappelle que les deux vaccins disponibles contre les infections par les HPV ne sont pas interchangeables, et que toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

Le HCSP constate par ailleurs que la couverture vaccinale des jeunes filles de 14 ans reste insuffisante à ce jour. Il souhaite que tous les moyens organisationnels et logistiques soient mis en oeuvre dans le but d'atteindre une couverture vaccinale élevée à trois doses dans la population cible des jeunes filles de 14 ans et particulièrement des jeunes filles vivant dans des conditions socio-économiques risquant de ne pas les faire bénéficier des conditions optimales d'un dépistage régulier du cancer du col de l'utérus même si la vaccination ne saurait en aucun cas remplacer le dépistage.

---

4. Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans.

Le CTV note par exemple que les pays européens ayant obtenu une couverture vaccinale égale ou supérieure à 80 % (Royaume-Uni, Portugal) ont mis en place la vaccination dans les structures de soins publiques ou en milieu scolaire (Dorléans, 2010).

Place de la vaccination et du dépistage du cancer du col de l'utérus

L'analyse coût/efficacité a montré que pour des couvertures vaccinales inférieures à 60 %, la vaccination a un impact moindre sur le nombre de décès que l'organisation du dépistage (Dervaux *et al.*, 2008). L'adjonction au dépistage du cancer du col de l'utérus, de la vaccination avec une couverture vaccinale élevé (80 %) chez les jeunes filles de 14 ans, aurait un impact épidémiologique significatif avec une réduction de la mortalité par rapport à la situation actuelle de 32,2 %. De plus, l'adjonction de la vaccination de rattrapage des adolescentes de 15 à 25 ans avant l'initiation de leur vie sexuelle aurait un impact épidémiologique supplémentaire de 2,8 %.

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 (FCU). La vaccination vient renforcer les mesures de dépistage. Des expérimentations sont en cours dans treize départements pour la mise en place d'un dépistage organisé invitant les femmes qui n'ont pas eu de frottis dans les trois dernières années.

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 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 prédominent 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®. Compte tenu de l'ensemble des données internationales de pharmacovigilance recueillies et analysées depuis quatre années de commercialisation du Gardasil® et plus de deux années d'utilisation du Cervarix®, le rapport bénéfice-risques de ces vaccins reste favorable et proche de leur profil de sécurité d'emploi tel qu'il a été défini au moment de leur autorisation de mise sur le marché.

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 aux substances actives ou à l'un des excipients du vaccin.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 17 décembre 2010, relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : 141-142.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/14_15/beh_14_15.pdf

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif au vaccin Gardasil® et à la stratégie de prévention globale des cancers du col de l'utérus, du 21 octobre 2011.**
  En ligne : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20111021_gardasil.pdf

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf

- **EPAR Cervarix® 2007.**
  En ligne : http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/cervarix/cervarix.htm

- **EPAR Gardasil® 2006.**
  En ligne : http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/gardasil/gardasil.htm

- **Rapport du groupe de travail sur la vaccination contre les papillomavirus.**
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/r_mt_230307_papillomavirus.pdf

- 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) : p. 4-6.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/01/beh_01_2007.pdf

- Clifford G.M., Smith J.S., 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 (1) : p. 101-105.

- Dervaux B., Lenne X., Lévy-Bruhl D., Kudjawu Y. **Modélisation médico-économique de l'impact de l'organisation du dépistage du cancer du col utérin et de l'introduction de la vaccination contre les HPV dans le calendrier vaccinal – Mars 2007.** Saint-Maurice : InVS, novembre 2008 : 25 p.

- Dorléans F., Giambi C., Dematte L., Cotter S., Stefanoff P., Mereckiene J., *et al*. on behalf of the VENICE 2 project gatekeepers group. **The current state of introduction fo human papillomavirus vaccination into national immunisation schedules in Europe: first results of the VENICE 2010 survey.** *Euro Surveill* 2010 ; 15 (47) : pii = 19730. En ligne : http://www.Euro Surveill.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19730

- Duport N., Bloch J. **Dépistage du cancer du col de l'utérus.** *In* : Guilbert P., Peretti-Watel P., Beck F., Gautier A. dir. *Baromètre cancer 2005.* Saint-Denis : Inpes, coll. Baromètres santé, 2006 : p. 129-136.

- 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 : p. 107-112.

- Fender M., Schott J., Baldauf J.J., 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 (33) : p. 1545-1551.

- 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 (10) : p. 745-753.

- Hantz S., Alain S., Denis F. **Vaccins anti-papillomavirus : avancées et perspectives.** *In* : Gaudelus J. *Vaccinologie.* Paris : Doin, 2008 : p. 358-369.

- Lydié N., Léon C. **Sexualité, IST et dépistage du VIH.** *In* : Guilbert P., Gautier A. dir. *Baromètre santé 2005. Premiers résultats*. Saint-Denis : Inpes, coll. Baromètres santé, 2006 : p. 93-101.

- Munoz N., Bosch F.X., de Sanjosé S., Herrero R., Castelsagué X., Shah K.V., *et al*. **Epidemiologic classification of human papillomavirus types associated with cervical cancer.** *N Engl J Med* 2003 ; 348 (6) : p. 518-527.

- 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) : p. 81-83. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2002/19/beh_19_2002.pdf

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 1 an. 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, plus de quatre-vingt-dix 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 est surtout retrouvée dans certains sérotypes (23F, 9V, 19F, etc.). Elle concerne également d'autres pénicillines et bêta-lactamines. Il existe, de plus, des résistances multiples concernant, souvent simultanément, bêtalactamines, 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 rhino-pharynx, 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.

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. Les broncho-pneumonies, de même que les pneumonies interstitielles, sont plus rares. Le risque d'infection pulmonaire augmente régulièrement à partir de l'âge de 40 ans et est particulièrement élevé chez les patients âgés. 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 près de la moitié des méningites bactériennes tous âges confondus ; il est la première cause avant l'âge de 1 an. Cette méningite peut être associée à une otite moyenne aiguë. 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 ; il repose 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 utilise actuellement les anticorps monoclonaux qui sont d'une grande spécificité, mais perdent leur intérêt du fait d'une trop grande sensibilité (examen positivé par un portage pharyngé). La recherche d'ADN de pneumocoque par PCR sur LCR et/ou sérum est de plus en plus pratiquée. Le diagnostic sérologique avec recherche et titrage des anticorps antipolyosidiques ou antipolyoside C n'est pas du domaine de la routine.

Rappel épidémiologique et surveillance

En France, les infections pneumococciques sont surveillées par le Centre national de référence des pneumocoques (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 impli-

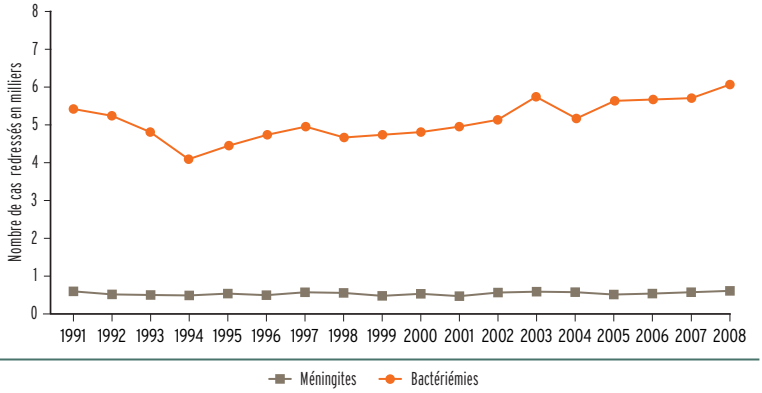
qués dans les diverses infections. Les prévalences des souches de sensibilité diminuées ou résistantes étaient, en 2008, de 32 % pour la pénicilline G, de 25 % pour les tétracyclines et de 31 % pour l'érythromycine. Malgré une baisse de la fréquence des souches de sensibilité diminuée à ces antibiotiques 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. Chaque année, 6 000 à 7 000 cas d'infections bactériémiques et 600 à 700 cas de méningites à pneumocoque surviennent en France métropolitaine **[figure 1]**. L'incidence de ces infections est particulièrement élevée chez les jeunes enfants et les personnes âgées **[figure 2]**. Depuis l'introduction du vaccin conjugué antipneumococcique chez les enfants de moins de 2 ans, l'incidence de ce type d'infections chez ces enfants a diminué de 33 % par rapport à la période prévaccinale (22 cas par an pour 100 000 enfants de moins de 2 ans en 2007-2008 *versus* 33 cas en 1998-2002). En revanche, dans les autres tranches d'âge, l'incidence globale des infections invasives à pneumocoques a connu une augmentation modérée sur la même période.

Deux phénomènes antagonistes, dont les effets se neutralisent partiellement, contribuent à ces évolutions : la diminution de l'incidence des infections liées aux sérotypes vaccinaux et l'augmentation, par un remplacement sérotypique, de l'incidence des infections liées aux sérotypes non vaccinaux. Au total, le groupe d'âge ciblé par la vaccination a bénéficié de l'introduction du vaccin, l'effet direct ayant été plus important dans cette tranche d'âge que l'effet de remplacement **[figure 3]**. Cependant, depuis 2005, l'incidence des infections invasives chez les 0-23 mois ne diminue plus malgré

FIGURE 1

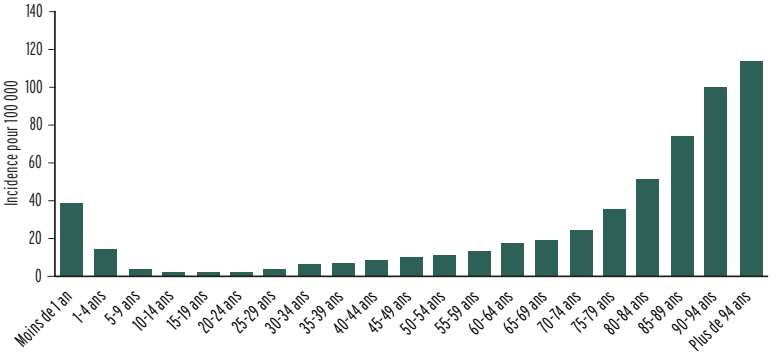
Nombre d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, France, 1991-2008



Source : réseau Epibac, données non corrigées de la sous-notification

FIGURE 2

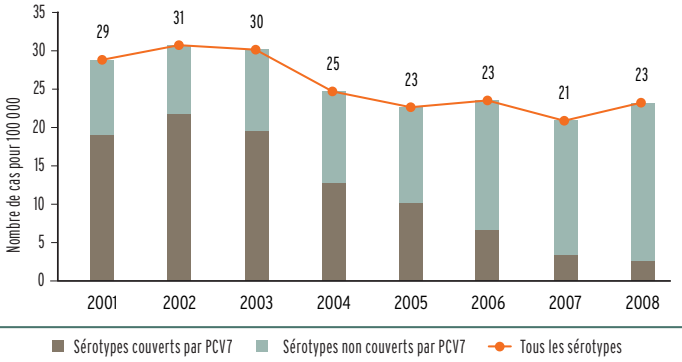
Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2008



Source : réseau Epibac, données corrigées de la sous-notification

FIGURE 3

Incidence pour 100 000 enfants de moins de 2 ans des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype vaccinal ou non vaccinal, France 2001-2008



Source : réseau Epibac, CNRP, données non corrigées de la sous-notification

une couverture vaccinale en progression. Dans les autres groupes d'âge, l'effet indirect de la vaccination, qui a réduit significativement l'incidence des infections invasives à pneumocoques due aux sérotypes vaccinaux, a été compensé par un effet de remplacement. Il n'est cependant pas possible de faire la part, dans l'augmentation de l'incidence des infections invasives dues aux sérotypes non vaccinaux, entre ce phénomène de remplacement et l'évolution naturelle de l'épidémiologie de certains sérotypes. Parmi les sérotypes non vaccinaux responsables de l'effet de remplacement, les 6 sérotypes supplémentaires inclus dans le vaccin conjugué 13 valent récemment mis sur le marché en

France étaient prépondérants chez les enfants de moins de 2 ans (68 % des cas dus aux sérotypes non vaccinaux en 2007-2008).

Un recueil de données relatives aux méningites bactériennes chez l'enfant est également effectué depuis 2001 dans la majorité des services de pédiatrie français par un Observatoire national des méningites bactériennes de l'enfant.

Pour les pneumonies, il n'existe pas de surveillance précise. On estime cependant qu'en France, l'incidence des pneumonies se situe entre 100 000 et 120 000 cas par an, le nombre de décès étant compris entre 3 500 et 11 000, essentiellement chez le sujet âgé. L'incidence des otites serait de 200 000. Le total des cas annuels d'infections à pneumocoque est évalué à 455 000.

Centre de référence

Centre national de référence des pneumocoques :
Hôpital européen Georges-Pompidou, AP-HP, Laboratoire de microbiologie, 20, rue Leblanc, 75908 Paris Cedex 15.

VACCINATION

On dispose en France de deux types de vaccins pneumococciques différents : le vaccin polyosidique non conjugué et le vaccin polyosidique conjugué.

LE VACCIN POLYOSIDIQUE NON CONJUGUÉ

Caractéristiques du vaccin

La virulence de *Streptococcus pneumoniae* est liée en grande partie à sa capsule de nature polyosidique. Les polyosides 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 polyosidique dans cette tranche d'âge.

Le vaccin polyosidique Pneumo 23® contient 25 µg de polyoside 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.

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, 18C, 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.

Politique vaccinale, recommandations

Pour les personnes de plus de 5 ans, la vaccination pneumococcique avec le vaccin polyosidique 23-valent[1] est recommandée, tous les cinq ans, chez les sujets présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque (IIP) :

- asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
- drépanocytose homozygote ;
- infection à VIH quel que soit leur statut immunovirologique ;
- syndrome néphrotique ;
- insuffisance respiratoire ;
- patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
- insuffisance cardiaque ;
- 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.

Effets indésirables

De légères réactions locales transitoires telles que douleur, érythème, induration ou œdème surviennent chez environ 50 % des sujets vaccinés. La fréquence des

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

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, angiœdème, 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.

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.

LE VACCIN POLYOSIDIQUE CONJUGUÉ

Caractéristiques du vaccin

Depuis le 9 décembre 2009, une autorisation de mise sur le marché (AMM) a été délivrée au vaccin Prevenar 13®, vaccin pneumococcique 13-valent qui contient 2,2 µg de polyoside pneumococcique conjugué à la protéine vectrice CRM197 des sérogroupes 1, 3, 4, 5, 6A, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F et 23F, et 4,4 µg de polyoside du sérogroupe 6B. Il a remplacé progressivement le vaccin 7-valent.

D'après les données du Centre national de référence des pneumocoques, il couvrait, en 2008, 67,8 % des sérotypes rencontrés dans les IIP des enfants de 0 à 23 mois et 77,6 % de celles des enfants de 24 à 59 mois[2].

Mode d'administration, schéma de vaccination, conservation

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire.
Le vaccin doit être conservé entre + 2 °C et + 8 °C et ne doit pas être congelé.

Efficacité

Efficacité du Prevenar 13®

L'efficacité protectrice de Prevenar 13® contre les maladies invasives à pneumocoques (MPI) n'a pas été étudiée. Comme recommandé par l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), l'évaluation de l'efficacité potentielle contre les MPI est basée sur une comparaison des réponses immunitaires aux 7 sérotypes communs à Prevenar 13® et à Prevenar®, contre lesquels l'efficacité protectrice a été prouvée. Les réponses immunitaires aux 6 sérotypes supplémentaires ont également été mesurées par la détermination des anticorps opsonisants (OPA).

---

2. En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnrp_2009.pdf [dernière consultation le 16/9/2011]

La réponse immunitaire a été considérée satisfaisante avec les schémas à deux doses et trois doses pour 12 des 13 sérotypes (excepté le sérotype 3), avec une réponse anamnestique après rappel indiquant la présence d'une immunité mémoire. Le Prevenar 13® procure une immunogénicité acceptable pour 10 des 13 sérotypes après deux doses d'immunisation primaire et remplit les critères d'immunogénicité après l'injection de rappel contre tous les sérotypes. Le Prevenar 13® est cependant légèrement moins immunogène que le Prevenar®, en particulier par rapport à certains sérotypes (6B et 9V). La signification clinique de ces observations reste inconnue mais ne devrait probablement pas affecter l'efficacité du vaccin contre les 7 sérotypes communs. Les réponses fonctionnelles restent faibles pour 4 des 6 sérotypes additionnels bien que la signification de faibles activités OPA pour un sérotype individuel ne soit pas connue. Ceci pourrait suggérer une efficacité réduite contre les infections invasives causées par ces sérotypes.

La réponse immunitaire pour le sérotype 3, après la dose de rappel, n'était pas plus élevée que les niveaux observés après la primovaccination chez le nourrisson ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'induction de la mémoire immunitaire pour le sérotype 3 n'est pas connue.

Les proportions de répondeurs avec des anticorps fonctionnels (titres OPA ≥ 1:8) aux sérotypes 1, 3 et 5 étaient élevées. Cependant, les titres des moyennes géométriques en OPA étaient plus bas que ceux contre chacun des autres sérotypes vaccinaux additionnels ; la pertinence clinique de cette observation concernant l'efficacité protectrice n'est pas connue

Efficacité protectrice de Prevenar® (vaccin 7-valent)

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 également été 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 % huit 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 aussi mise en évidence après l'introduction de la vaccination. 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.

Politique vaccinale, recommandations

Pour les enfants de moins de 24 mois

La vaccination de l'ensemble des enfants de moins de 2 ans par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent est recommandée selon le schéma de vaccination suivant : deux injections à deux mois d'intervalle, la première injection étant administrée à l'âge de 2 mois, et un rappel à l'âge de 12 mois.

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection invasive à pneumocoque (IIP)

Le schéma vaccinal comprend trois injections du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à un mois d'intervalle (la première injection étant faite à l'âge de 2 mois), suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois.

Les pathologies suivantes exposent les nourrissons à un risque élevé d'IIP :

– 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 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 ou porteurs d'implants cochléaires.

Pour les enfants de 24 à 59 mois non vaccinés avant l'âge de 24 mois, présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque

La vaccination est recommandée selon un schéma comportant deux doses de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à deux mois d'intervalle, suivies

d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.

Durant la période de transition, entre la fin de la commercialisation du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent et l'introduction du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent, des schémas de vaccination différents sont recommandés selon l'avancée de la primovaccination. Ils sont résumés dans le tableau récapitulatif suivant.

Schéma à utiliser pendant la période de transition du vaccin conjugué 7-valent vers le vaccin conjugué 13-valent

	Primovaccination		Rappel	Dose supplémentaire[1]
Déjà reçu 1 dose de PCV7	PCV7	**PCV13**	**PCV13**	
Déjà reçu 2 doses de PCV7	PCV7	PCV7	**PCV13**[2]	
Déjà reçu 3 doses de PCV7	PCV7	PCV7	PCV7	**PCV13**[3]

1. Au moins deux mois après le rappel et avant l'âge de 2 ans.
2. Les enfants à hauts risques (hors prématuré) déjà vaccinés par le PCV7 en primovaccination doivent recevoir deux doses supplémentaires dans la deuxième année de vie.
3. Les sérotypes 1, 3, 5, 7F et 19 A continuent à provoquer fréquemment des infections graves au-delà de l'âge de 2 ans et pas seulement pour des populations à risque. Le CTV et le HCSP ne recommandent la vaccination et le rattrapage, pour l'instant, que pour les enfants âgés de 2 à 5 ans non vaccinés, présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'infection invasive à pneumocoque.
Le schéma vaccinal recommandé comporte deux doses de vaccin PCV13 à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué.

Source : Infovac

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

Depuis sa commercialisation au plan mondial en 2000, environ 195 millions de doses de Prevenar® (vaccin 7-valent) ont été distribuées. Les études cliniques comparant le vaccin 13-valent au vaccin 7-valent montrent un profil de tolérance comparable. La tolérance du vaccin 13-valent a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles environ 4 400 nourrissons ont reçu au moins une dose de vaccin. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13® a été coadministré avec les vaccins pédiatriques habituels. La tolérance a également été évaluée chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) dans le cadre d'une vaccination de rattrapage.

Prevenar 13® est généralement bien toléré lorsqu'il est administré avec d'autres vaccins pédiatriques.

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont de nature comparable à ceux observés avec les autres vaccins pédiatriques. Quel que soit

le rang vaccinal considéré, il s'agit de : sensibilité au site d'injection (> 40 %) et réactions systémiques à type d'irritabilité (> 60 %), hypersomnie (> 40 %), fièvre comprise entre 38 °C et 39 °C (> 25 %).

Certaines réactions au site d'injection et de fièvre d'intensité modérée ont été plus fréquemment rapportées chez les enfants âgés de plus de 12 mois dans le cadre du rappel par rapport à ceux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination. Il s'agit de sensibilité au site d'injection (52 % *versus* 44 %) et d'érythème au site d'injection (43 % *versus* 33 %) et de fièvre comprise entre 38 °C et 39 °C (41 % *versus* 28 %).

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 4.

Contre-indications

Ce vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité aux substances actives, à l'un des excipients ou à l'anatoxine diphtérique.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent du 11 décembre 2009.**
  En ligne : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20091211_vaccpne13valent.pdf
- **Le Calendrier des vaccinsations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf
- **Le pneumocoque et sa pathologie. 19e colloque, Paris, 15 mars 2002.**
  Méd Mal Infect 2002 ; 32 (suppl. 1) : 1s-86s.
- Bingen E., Lévy C., De la Rocque F., Boucherat M., Varon E., Alonso J.-M., *et al.*
  Bacterial meningitis in children: a French prospective study.
  Clin Infect Dis 2005 ; 41 (7) : p. 1059-1063.
- Dagan R., Melamed R., Muallem M., Piglansky L., Greenberg D., Abramson O., *et al.*
  Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine.
  J Infect Dis 1996 ; 174 (6) : p. 1271-1278.
- Dorléans F., Varon E., Lepoutre A., Georges S., Gutmann L., Lévy-Bruhl D., *et al.*
  Impact de la vaccination par le vaccin antipneumococcique conjugué heptavalent sur l'incidence des infections invasives à pneumocoques en France – Analyse des données de 2008.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm
- Eskola J., Kilpi T., Palmu A., Jokinen J., Haapakoski J., Herva E., *et al.*
  Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media.
  N Engl J Med 2001 ; 344 (6) : p. 403-409.
- Eskola J., Black S.T., Shinefield H.
  Pneumococcal conjugate vaccine.
  In : Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : p. 589-624.
- Fedson D.S., Musher D.M.
  Pneumococcal Polysaccharide.
  In : Plotkin S.A., Orenstein W.A., Offit P.A. *Vaccines*. 4th ed. Philadelphia : Saunders, 2004 : p. 529-588.
- Fine M.J., Smith M.A., Carson C.A., Meffe F., Sankey S.S., Weissfeld L.A., *et al.*
  Efficacy of pneumococcal vaccination in adults. A meta-analysis of randomized controlled trials.
  Arch Intern Med 1994 ; 154 (23) : p. 2666-2677.

- Flannery B., Heffernan R.T., Harrison L.H., Ray S.M., Reingold A.L., Hadler J., *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) : p. 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) : p. 307-310.

- Grijalva C.G., Nuorti J.P., Arbogast P.G., Martin S.W., Edwards K.M., Griffin M.R.
  Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis.
  Lancet 2007 ; 369 (9568) : p. 1179-1186.

- Kyaw M.H., Lynfield R., Schaffner W., Craig A.S., Hadler J., Reingold A., *et al.*
  Effect of introduction of the pneumococcal conjugate vaccine on drug-resistant Streptococcus pneumoniae.
  N Engl J Med 2006 ; 354 (14) : p. 1455-1463.

- Lepoutre A., Varon E., Georges S., Gutmann L., Lévy-Bruhl D.
  Impact of infant pneumococcal vaccination on invasive pneumococcal diseases in France, 2001-2006.
  Euro Surveill 2008 : 13 (35) : pii:18962.
  En ligne : http://www.Euro Surveill.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=18962

- Lévy C., Varon E., Bingen E., Lecuyer A., Boucherat M., Cohen R., Bacterial Meningitis Study Group.
  Pneumococcal meningitis in french children before and after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine.
  Pediatr Infect Dis J 2011 ; 30 (2) : p. 168-170.

- Pilishvili T., Lexau C., Farley M.M., Hadler J., Harrison L.H., Bennett N.M., *et al.*
  Sustained reductions in invasive pneumococcal disease in the era of conjugate vaccine.
  J Infect Dis 2010 ; 201 (1) : p. 32-41.

- Singleton R.J., Hennessy T.W., Bulkow L.R., Hammit L.L., Zulz T., Hurlburt D.A., *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 (16) : p. 1784-1792.

- Varon E., Janoir C., Gutmann L. CNR des pneumocoques.
  Rapport d'activité 2009, épidémiologie 2008.
  Saint-Maurice : InVS : 74 p.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/cnr/rapport_cnrp_2009.pdf

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, etc.) et provoquer des lésions irréversibles. L'infection peut être pratiquement inapparente ou se traduire 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 du 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). Le résultat 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 (CNR). On procède alors à la confirmation du diagnostic du poliovirus et de son type, 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'Organisation mondiale de la santé (OMS) a fixé un objectif d'éradication de la poliomyélite, initialement prévu pour 2000, puis repoussé successivement à l'année 2005, puis 2010 et actuellement 2012, en raison de l'exportation de cas depuis les pays endémiques, suivie dans certains cas d'une reprise de la transmission.

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 Europe de l'OMS, où l'on observait en moyenne deux cents cas par an dans les années quatre-vingt-dix, 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.

Entre 2003 et 2009, à partir de l'Inde et du Nigeria, des cas de poliomyélite à poliovirus sauvage (PVS) ont été exportés vers des pays déclarés exempts de

poliomyélite et ont été responsables de foyers épidémiques. En 2009, vingt-trois pays ont déclaré des cas de PVS, avec un total de 1 604 cas notifiés à l'OMS. Outre les quatre pays encore endémiques (Afghanistan, Inde, Nigéria et Pakistan), quatre autres pays ont vu se rétablir la transmission du virus sauvage (circulation persistante depuis plus d'un an) : Angola, Tchad, République démocratique du Congo et Soudan ; les quinze autres pays étant situés tous en Afrique de l'Ouest et du Centre ainsi que dans la corne de l'Afrique.

Depuis le début de l'année 2010, d'autres pays ont été recontaminés, comme le Sénégal ou le Népal, mais aussi, pour la région Europe de l'OMS, le Tadjikistan (458 cas au 28 septembre 2010), le Turkménistan (6 cas) et, pour la première fois depuis 1997, la Fédération de Russie avec la notification de 12 cas importés, liés à l'épidémie du Tadjikistan. Une épidémie s'est également déclarée en novembre 2010 au Congo avec 560 cas de paralysies flasques aiguës, 387 cas compatibles avec une poliomyélite et 187 décès au 15 mars 2011. La Chine a été recontaminée en 2011, avec 18 cas au 18 septembre.

En France, la déclaration de la poliomyélite est obligatoire depuis 1936. Depuis l'introduction de la vaccination contre la poliomyélite dans le calendrier vaccinal français (1958 pour le vaccin inactivé de Salk ou Lépine, et 1962 pour le vaccin oral de Sabin) et son caractère obligatoire en juillet 1964, le nombre de cas a considérablement diminué **[figure 1]**.

Entre 1977 et 1989, 109 cas de poliomyélite ont été enregistrés. Onze cas étaient associés au vaccin oral, dont 6 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,

FIGURE 1

La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2010

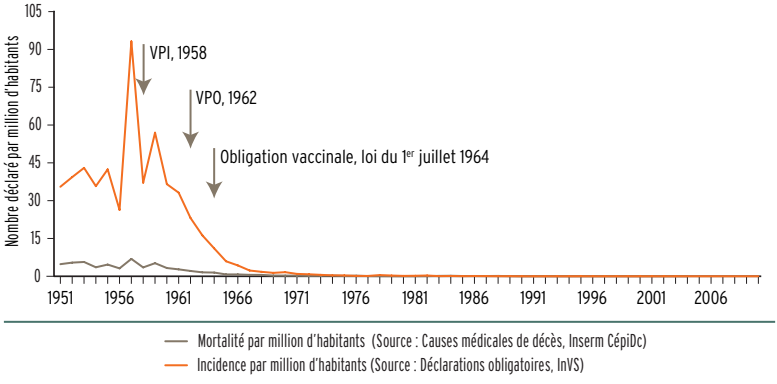
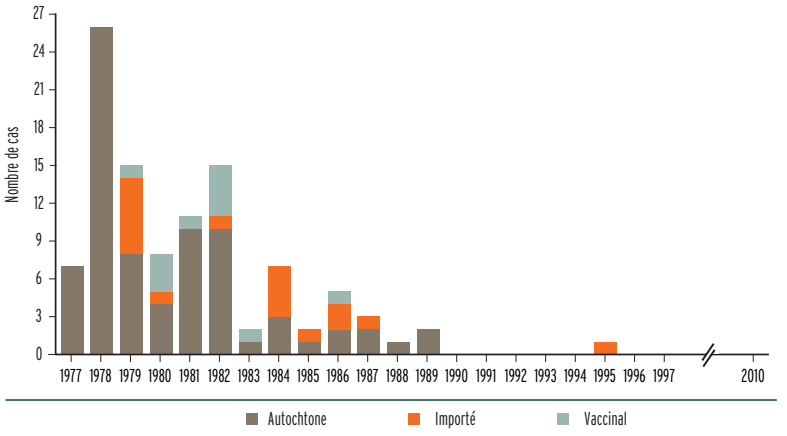


FIGURE 2

Origine des cas de poliomyélite en France, 1977-2010



Source : CNR des entérovirus, Lyon.

les cas survenaient plus fréquemment chez l'adulte (43 %, *versus* 19 % au cours des années 1977-1984). La fréquence des cas dus au sérotype 1 tendait à diminuer au profit du sérotype 3.

Depuis janvier 2000, un renforcement de la surveillance a été mis en place grâce au Réseau de surveillance des entérovirus (RSE), constitué du Groupe des entérovirologues français, des laboratoires ayant participé au réseau Epivir et de nouveaux laboratoires volontaires. Le RSE est coordonné sur le plan biologique par le CNR et, sur le plan épidémiologique, par l'Institut de veille sanitaire (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 vaccinal 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 (DO), 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 l'ARS. Toute

paralysie flasque aiguë doit faire évoquer le diagnostic de poliomyélite et faire l'objet d'examens 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'infirmation 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, 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 et parechovirus :
- Centre coordonnateur : Hospices civils de Lyon, Laboratoire de virologie Est, Centre de biologie et de pathologie Est, Groupement hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69677 Bron Cedex.
- Laboratoire associé : Centre hospitalier régional universitaire de Clermont-Ferrand, Laboratoire de virologie, Centre de biologie, 58, rue de Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand 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 d'antigène D 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 Mérieux® (non disponible), Revaxis® (3 valences).

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.

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.

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. La primovaccination est obligatoire avant l'âge de 18 mois et les rappels jusqu'à l'âge de 13 ans[1]. Cette vaccination est aussi obligatoire pour les professionnels exerçant dans des établissements publics ou privés de prévention, de soins ou hébergeant des personnes âgées[2].

1. Article R. 3111-3 du Code de la santé publique.
2. Article L. 3111-4 du Code de la santé publique.

Vaccination des nourrissons et des enfants

Le vaccin inactivé est l'un des composants des vaccins pentavalents ou hexavalent 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 circulant 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 quarante-huit 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Éradication de la poliomyélite : la situation en 2005.**
  Bull Epidemiol Hebd 2005 ; (39-40) : p. 197-204.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2005/39_40/beh_39_40_2005.pdf
- **Flambée de poliomyélite, République du Congo, septembre 2010-février 2011.**
  Relevé Epidemiol Hebd 2011 ; 86 (15) : p. 141-142.
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf
- **Polio Global Eradication Initiative.**
  En ligne : http://www.polioeradication.org
- Antona D.
  L'éradication des maladies infectieuses : l'exemple de la poliomyélite.
  Médecine/Sciences 2002 ; 18 (1) : p. 55-61.
- Antona D., Lévêque N., Chomel J.J., Dubrou S., Lévy-Bruhl D., Lina B.
  Surveillance of enteroviruses in France, 2000-2004.
  Eur J Clin Microbiol & Infect Dis 2007 ; 26 (6) : p. 403-412.
- Antona D., Guérin N.
  L'éradication de la poliomyélite : où en est-on en 2010 ?
  Bull Epidemiol Hebd 2010 ; (48) : p. 489-493.
- Beytout J., Denis F., Allaert F.A.
  Description du statut vaccinal de la population adulte française.
  Med Mal Infect 2002 ; 32 (12) : p. 678-688.
- Centers for Disease Control and Prevention.
  Progress toward interruption of wild poliovirus transmission – worldwide 2008.
  Morb Mortal Wkly Rep 2009 ; 58 (12) : p. 308-312.
- Centers for Disease Control and Prevention.
  Wild poliovirus type 1 and type 3 importations – 15 countries. Africa, 2008-2009.
  Morb Mortal Wkly Rep 2009 ; 58 (14) : p. 357-362.

- Guérin N., Le Quellec-Nathan M., Rebière I., Dubrou S., Aymard M.
  Surveillance de la poliomyélite et des poliovirus en France.
  Bull Epidemiol Hebd 1997 ; (12) : p. 51-53.
  En ligne : 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 J.J., Thouvenot D., Antona D.
  Surveillance des entérovirus en France en 2000.
  In : *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.* Saint-Maurice : InVS, 2003 : p. 97-102.
  En ligne : 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 (6-7) : p. 714-720.

- Strebel P.M., Sulter R.W., Cochi S.L., Biellik R.J., Brink E.W., Kew O.M., *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 (2) : p. 568-579.

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 qui sévit en Asie, en Afrique, au Moyen-Orient et, à un moindre degré, en Amérique du Sud, et la *rage selvatique*, ou *rage des animaux sauvages*, dont le vecteur principal est différent selon les zones géographiques : le renard roux

en Europe, le raton laveur en Amérique du Nord, le loup en Iran. Les chiroptères hématophages ou chauves-souris vampires en Amérique centrale, frugivores dans les zones tropicales et insectivores dans les zones tropicales et tempérées, sont également des vecteurs de la rage.

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 métropolitaine ont été des chauves-souris et un chat contaminé par une chauve-souris en Vendée en 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). En Guyane, des cas de rage ont été diagnostiqués chez le bovin, le chat et le chien (dernier cas en 2003), probablement mordus par des chauves-souris, et chez une chauve-souris frugivore en 2009.

Le virus

Le virus de la rage appartient au genre Lyssavirus, et à la famille des *Rhabdoviridae*. Actuellement, on distingue onze espèces différentes à l'intérieur du genre Lyssavirus. Six de ces espèces ont été retrouvées chez l'homme : virus de la rage (RABV), virus Mokola (MOKV), virus Duvenhage (DUVV), Lyssavirus de chauves-souris européennes 1 (EBLV-1) et 2 (EBLV-2) et Lyssavirus de chauves-souris australiennes (ABLV). Trois espèces (RABV, EBLV-1 et EBLV-2) sont retrouvées de manière naturelle en Europe centrale et de l'Ouest. Quatre espèces circulent en Afrique : RABV, MOKV, DUVV et virus Lagos bat (LGBV). Les vaccins fabriqués à partir du virus rabique ne protègent qu'imparfaitement contre EBLV-1. Les vaccins disponibles ne sont pas efficaces contre les espèces MOKV et LGBV. Les autres espèces sont pour le moment exclusivement retrouvées chez les chauves-souris.

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 humain

contaminé par un RABV de chauves-souris a été signalé en Guyane. Le tissu nerveux infecté est également infectieux. C'est ainsi qu'ont été rapportés des cas de contamination interhumaine lors de greffes de cornée (8 cas à ce jour : 1 aux États-Unis, 1 en France, 2 en Thaïlande, 2 en Inde, 2 en Iran) ou de greffes tissulaires (4 cas de contamination par greffe d'organes à partir du même donneur aux États-Unis en juillet 2004 et une série de 3 cas en Allemagne en 2004). Le virus étant retrouvé dans la salive, la sueur et de nombreux liquides biologiques et tissus en fin de maladie, la contamination des proches et du personnel soignant est théoriquement 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.
Deux types de présentation clinique peuvent être observés :

- *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 correspond à 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 à une contamination par 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 si aucune prophylaxie antirabique n'a été débutée avant le début des symptômes. Un cas de survie a été obtenu chez une jeune fille dans le Wisconsin en 2005 (sans séquelles majeures) mais il reste le seul à ce jour bien que le protocole utilisé chez cette jeune fille ait été tenté chez plusieurs autres patients à travers le monde par la suite.

Élimination du risque de contamination rabique de l'homme par un animal

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 au bout de ce délai 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. Par ailleurs, si la vaccination antirabique de l'animal préalablement à la morsure est un élément rassurant, elle n'élimine pas un risque de contamination pour l'homme.

Diagnostic

La rage est une maladie à déclaration obligatoire (DO).

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.

Chez l'homme, le diagnostic *intra vitam* est possible par la mise en évidence des acides nucléiques viraux par RT-PCR dans la salive, sur des biopsies cutanées (pratiquées au niveau des follicules pileux de la nuque) et éventuellement sur le liquide céphalorachidien (prélèvements moins sensible). Les prélèvements de salive doivent être répétés (trois prélèvements successifs à trois-six heures d'intervalle), le virus étant présent de façon transitoire et inconstante. Seule, la biologie permet un diagnostic certain de la rage.

Centre de référence

Centre national de référence de la rage :
Institut Pasteur, Unité 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 L503 3M est le Vaccin rabique Pasteur®. 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®. 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, précautions d'emploi

Les réactions les plus fréquemment observées sont transitoires et bénignes. Il s'agit de douleur au site d'injection (> 10%) et douleurs abdominales, arthralgies, nausées, et épisode fébrile (1 à 10 % des cas).

Enfin, des cas de syndrome de Guillain-Barré d'évolution favorable sans aucune séquelle ont été très rarement rapportés avec Rabipur®.

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.

Certains éléments (prise de chloroquine, infection aiguë concomitante, immunodépression) peuvent entraîner une moindre efficacité de la vaccination. En cas de vaccination préexposition, ils doivent conduire à discuter un report de celle-ci. En cas de vaccination postexposition, aucun report n'est acceptable mais un contrôle de sérologie antirabique sera préconisé en fin de protocole vaccinal.

Contre-indications

Il n'y a pas de contre-indication à la vaccination rabique après exposition.

En préexposition, les vaccins sont contre-indiqués en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin, ou aux substances présentes à l'état de traces, tels certains antibiotiques, à une précédente vaccination ou à un vaccin contenant les mêmes composants. La vaccination doit être différée en cas de maladie aiguë.

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.

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. Les immunoglobulines humaines sont bien tolérées.

PROTOCOLES DE TRAITEMENT ANTIRABIQUE

Traitement après exposition

Le traitement antirabique après exposition comprend une série d'injections de vaccin, associée dans certains cas à une sérothérapie.

Les indications du traitement antirabique après exposition ont été définies lors du 8e rapport du Comité OMS d'experts de la rage et de la consultation d'experts sur la rage de 2005 et par la note d'information de l'OMS de 2010 **[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 EBLV-1 et -2 diffèrent ; par conséquent, leur efficacité vis-à-vis de ces virus est moindre.

TABLEAU I

Type de contact, exposition et prophylaxie recommandée après exposition à un animal suspect de rage

Catégorie	Type du contact avec un animal domestique ou sauvage[a] enragé ou suspect de rage (du fait de la clinique ou l'épidémiologie locale)	Risque de l'exposition	Prophylaxie après exposition recommandée
I	– Toucher ou nourrir l'animal – Léchage sur peau intacte	Aucun	– Aucune, si l'anamnèse est fiable
II	– Mordillage sur peau découverte – Griffures minimes ou abrasions sans saignement	Faible	– Administrer le vaccin immédiatement[b] – Arrêter le traitement si l'animal reste en bonne santé pendant la période de dix jours[c] ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif
III	– Morsures ou griffures transdermiques uniques ou multiples ou léchage sur peau lésée – Contamination des muqueuses avec la salive (léchage) – Exposition à des chauves-souris[d]	Sévère	– Administrer les immunoglobulines antirabiques et le vaccin immédiatement – Arrêter le traitement si l'animal reste en bonne santé pendant la période de dix jours[c] ou si le diagnostic de laboratoire par des techniques fiables est négatif

a. L'exposition à des rongeurs, lapins et lièvres ne requiert qu'exceptionnellement un traitement antirabique après exposition quelle que soit la zone géographique concernée.

b. Si un chien ou un chat en bonne santé apparente dans ou en provenance d'une zone à faible risque (dont fait partie la France) est placé en observation, on peut attendre pour commencer le traitement, si nécessaire.

c. Cette période d'observation s'applique seulement aux chiens, chats et mustélidés (furets, fouines, etc.). En France, cette période est plus longue ; elle est de quinze jours. En dehors des espèces menacées ou en danger, les autres animaux domestiques ou sauvages suspectés de rage doivent être euthanasiés humainement et leurs tissus examinés à la recherche de l'antigène rabique par les techniques de laboratoire appropriées.

d. Le traitement après exposition doit être envisagé quand il y a eu contact entre un humain et une chauve-souris, sauf si la personne exposée peut exclure une morsure ou une griffure, ou l'exposition à une muqueuse.

Source : d'après les recommandations OMS 2010. In : *Rabies vaccines: WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2010* ; 85 (32) : p. 309-320.

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.

Chez les individus immunodéprimés ayant subi une exposition de catégorie II ou III, le protocole à 5 doses dit d'Essen associé à l'injection d'immunoglobulines antirabiques sera utilisé.

Vaccination avant exposition

La vaccination rabique avant exposition comprend trois injections de vaccin aux jours 0, 7 et 21 ou 28, avec un rappel un an plus tard, puis tous les cinq ans. Elle est indiquée chez les personnes dont le risque d'exposition au virus de la rage et/ou au virus des chauves-souris européennes est élevé.

- L'indication est formelle pour :

– 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.

- L'indication est à discuter pour :

– les personnes en contact fréquent avec les animaux : vétérinaires et personnels des cabinets et cliniques vétérinaires, gardes forestiers, gardes-chasse, personnel des municipalités (pompiers, policiers, etc.), animaliers, taxidermistes, spéléologues, personnel de la Société protectrice des animaux (SPA), des fourrières, des abattoirs, des équarrissages, etc. ;

– les personnes résidant ou voyageant en zone d'enzootie (Asie, Afrique dont Afrique du Nord, Amérique du Sud) pour des périodes de longue durée

ou répétées, pour des séjours aventureux, 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 correctement 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. Dans ce cas, il est contre-indiqué d'injecter des immunoglobulines antirabiques quelle que soit la catégorie d'exposition.
Dans le cadre d'un exercice en zone endémique et défavorisée, cet aspect est intéressant à prendre en compte. En effet, il est souvent difficile, voire impossible, de se procurer ces immunoglobulines 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). La stimulation immunitaire étant de type anamnestique, 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 et de 0,5 UE/ml par la technique sérologique. Il ne s'agit pas d'un taux protecteur, qui reste inconnu dans l'espèce humaine. 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, etc.) ;
- chez les sujets qui reçoivent une chimioprophylaxie antipaludique par

chloroquine, dont il a été montré qu'elle pouvait diminuer la réponse en anticorps antirabiques ;
- chez les sujets âgés et les femmes enceintes ;
- chez les sujets présentant une infection intercurrente en cours de protocole vaccinal ;
- et chez les sujets pour lesquels le protocole vaccinal n'a pas été conforme aux recommandations.

Un titrage d'anticorps antirabiques sera prescrit dix à quinze jours après la fin du 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, etc.), animaliers, taxidermistes, spéléologues, personnel de la SPA, des abattoirs, des équarrissages… La surveillance sérologique et les rappels seront prescrits tous les deux ans, 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.

Pour le personnel travaillant sur les lyssavirus comme pour les chiroptérologues, le résultat de la sérologie déterminera la nécessité des rappels vaccinaux, voire la recommandation de cesser toute activité exposant aux *Lyssavirus*, si ce taux reste inférieur aux seuils recommandés (1 UI/ml pour les personnes exposées au virus des chauves-souris européennes).

Conduite à tenir en présence d'une exposition à risque (principalement en zone d'enzootie ou en cas de contact avec une chauve-souris quelle que soit la zone)

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. En France, si l'animal n'est pas suspect (du fait d'un séjour potentiel en

zone d'enzootie ou de signes cliniques évocateurs), on peut attendre les résultats de la surveillance vétérinaire et ne pas vacciner si celle-ci ne montre pas de signes de rage.

- 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 l'on suspecte la rage, initialement ou en cours de surveillance vétérinaire, ou *a fortiori* si le diagnostic biologique de rage est positif, la personne mordue doit être adressée le plus tôt possible à un centre de vaccination antirabique (dont la liste figure en Annexe 7), 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 dans le pays d'exposition. Seuls les centres antirabiques peuvent initier la vaccination en post-exposition, les antennes ne prennent en charge que la suite de la vaccination.
- Le **tableau I** (page 186) résume la conduite à tenir.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **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 métropolitaine.**
  Bull Epidemiol Hebd 2005 ; (29-30) : p. 151-152.
  En ligne : 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) : p. 61.
- **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.**
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- **WHO expert consultation on rabies. First report.**
  Geneva : World Health Organization, 2005 (WHO Technical Report, Series No. 931).
  En ligne : http://www.who.int/rabies/trs931_%2006_05.pdf
- **WHO position report. Rabies vaccines.**
  WER 2010 ; 85 (32) : 309-320.
  En ligne : http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf
- Aubry P., Rotivel Y.
  Rage.
  Encycl Med Chir 2001 ; 80-65-C-10 : 16 p.
- Boitel L., Jacquet F.
  Vaccinations et milieu du travail.
  Paris : Docis, coll. La Santé au travail, 2007 : 256 p.
- Bourhy H., Rotivel Y.
  Récents développements diagnostiques et épidémiologiques concernant la rage.
  Le point vétérinaire 1995 ; 27 (167) : p. 23-34.
- Bourhy H., Sureau P.
  Méthodes de laboratoire pour le diagnostic de la rage.
  Paris : Institut Pasteur, 1991 : 117 p.
- Centers for Disease Control and Prevention.
  Human rabies prevention - United States 1999. Recommendations of the Advisory Committee on Immuniza tion Practices (ACIP).
  Morb Mortal Wkly Rep 1999 ; 48 (1) : p. 16.

- Crépin P., Audry L., Rotivel Y., Gacoin A., Caroff C., Bourhy H.
  Intravitam diagnosis of human rabies by PCR using saliva and cerebrospinal fluid.
  J Clin Microbiol 1998 ; 36 (4) : p. 1117-1121.

- Gautret P., Schwartz E., Shaw M., Soula G., Gazin P., Delmont J., *et al*.
  Animal-associated injuries and related diseases among returned travellers: a review of the GeoSentinel Surveillance Network.
  Vaccine 2007 ; 25 (14) : p. 2656-2663.

- Hellenbrand W., Meyer C., Rasch G., Steffens I., Ammon A.
  Cases of rabies in Germany following organ transplantation.
  Euro Surveill 2005 ; 10 (2) : p. 1.

- Kuwert E., Merieux C., Koprowski H., Bogel K.
  Rabies in the Tropics.
  Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo : Springer-Verlag, 1985 : 786 p.

- Phanuphak P., Khaoplod P., Sriwanthana B., Phanpanich T., Wongurai S., Roumiantzeff M.
  Immunoenhancement with combined rabies and aluminium-adjuvated tetanus vaccines.
  Vaccine 1989 ; 7 (3) : p. 249-252.

- World Health Organization (WHO).
  Current WHO guide for rabies pre and post-exposure treatment in humans.
  Geneva : WHO, 2002.
  En ligne : http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf

Vaccination contre le rotavirus

Le rotavirus est un agent prédominant des gastro-entérites aiguës (GEA) 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 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 par an ; le nombre d'hospitalisations liées à ces infections est estimé à 18 000. 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-symptomatique 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.

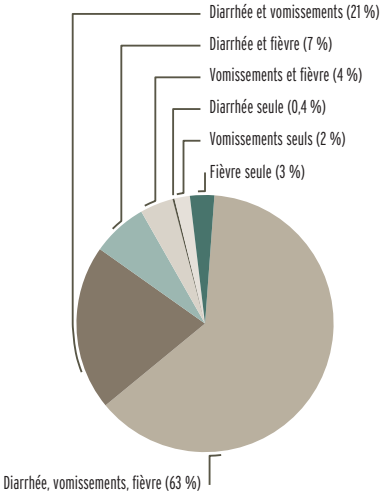
L'infection peut être asymptomatique, mais se manifeste le plus souvent par une gastro-entérite aiguë. Le début est souvent brutal. Le tableau associe à des degrés divers une diarrhée, des vomissements et de la fièvre **[figure 1]**. Le tableau peut aussi comprendre des douleurs abdominales, une asthénie 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 *et al.*, 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 gastro-entérites aiguës 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 1er 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 virus respiratoire syncytial (VRS) 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 (DO).

Centre de référence

Centre national de référence des virus entériques (à l'exception des entérovirus) : Centre hospitalier universitaire de Dijon, Laboratoire de virologie, 2, rue Angélique-Du-Coudray, BP 37013, 21070 Dijon Cedex.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Deux vaccins vivants à rotavirus sont actuellement disponibles en France (AMM en 2006) : Rotarix® et Rotateq® 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**.

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	$10^{6.0}$ DICC50 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

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**.

Efficacité

Dans des études randomisées en double aveugle, l'efficacité vaccinale contre les gastro-entérites sévères à rotavirus au cours de la première année de vie a été estimée :

– pour Rotarix® à 84,7 % [IC 95 % : 71,7-92,4] dans une étude réalisée en Amérique latine chez plus de 20000 enfants et à 95,8 % [IC 95 % : 89,6-98,7] dans une étude réalisée en Europe chez 4 000 enfants ;

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 quatre 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 trois 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.	

– pour Rotateq® à 98,0 % [IC 95 % : 88,3-100] dans une étude réalisée en Europe, États-Unis, Amérique latine et Asie chez plus de 5 800 enfants.

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 au cours de la première année de vie a été estimée pour Rotarix® à 85,4 % [IC 95 % : 67,4-94,4] dans l'étude réalisée en Amérique latine, et à 100 % [IC 95 % : 81,8-100] dans l'étude réalisée en Europe.

L'efficacité vaccinale vis-à-vis des hospitalisations dues aux gastro-entérites à rotavirus jusqu'à deux ans après la vaccination a été estimée pour Rotateq® à 94,5 % [IC 95 % : 91,2-96,6] dans l'étude réalisée en Europe, États-Unis, Amérique latine et Asie chez plus de 68 000 enfants.

Dans les essais cliniques, l'efficacité a été démontrée contre les gastro-entérites dues à des rotavirus de sérotypes G1P [8], G2P [4], G3P [8], G4P [8] et G9P [8] (Rotarix®), et de sérotypes G1P1 [8], G2P [4], G3P1 [8], G4P1 [8] et G9P1 [8] (Rotateq®).

Politique vaccinale, recommandations

Le 28 mai 2010[1], le Haut Conseil de la santé publique a réévalué les avis des 22 septembre et 5 décembre 2006 du Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) ; il ne recommande pas actuellement la vaccination systématique contre le rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. En revanche, il recom-

1. Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif à la vaccination contre le rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100528_vacnourota6mois.pdf

mande la poursuite de la mise en œuvre des mesures destinées à améliorer la prise en charge d'une gastro-entérite aiguë chez le nourrisson et les pratiques sur la réhydratation orale. Il préconise qu'une évaluation de ces actions soit menée.

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 ;
- vaccin de l'hépatite B ;
- vaccin pneumococcique conjugué ;
- 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 (Ruiz-Palacios *et al.*, 2006 ; Vesikari *et al.*, 2010).

Au nombre des effets secondaires moins fréquents figurent les douleurs abdominales et éruptions cutanées.

Ces études ne suggèrent pas de risque accru d'invagination intestinale aiguë qui avait été identifié avec Rotashield® [MMWR 1999]. Toutefois, les résultats issus de l'analyse des cas d'invaginations intestinales aiguës, rapportés aux systèmes de pharmacovigilance américain et australien, ne permettent pas d'exclure un risque d'augmentation d'invagination après administration de la première dose. Cependant, ce risque est probablement très faible et doit être comparé aux bénéfices de ces vaccins, en particulier pour le nombre d'invaginations intestinales évitées dans la population vaccinée (Patel *et al.*, 2009, Buttery *et al.*, 2010).

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 à la suite d'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.
- Sujets ayant une immunodéficience combinée sévère (IDCS).
- L'administration de ces vaccins doit être différée chez les sujets présentant une diarrhée ou des vomissements.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois. Séance du 28 mai 2010.**
  En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20100528_vacnourota6mois.pdf
- **EMA, European Public Assessment Report 2006. Rotarix®, Rotateq®.**
  En ligne : http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rotarix/rotarix.htmEn ligne : http://www.emea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/rotateq/rotateq.htm
- **Withdrawal of Rotavirus Vaccine Recommendation.**
  Morb Mortal Wkly Rep 1999 ; 48 (43) : 1007 p.
- Bon F., Fascia P., Dauvergne M., Tenenbaum D., Planson H., Petion A.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 (9) : p. 3055-3058.
- Block S.L., Vesikari T., Goveia M.G., Rivers S.B., Adeyi B.A., Dallas M.J., *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) : p. 11-18.
- Buttery J., Danchin M., Lee K., Carlin J., Mcintyre P., Elliott E., *et al.*
  Intussusception following rotavirus vaccine administration: Post-marketing surveillance of Rotateq and Rotarix in the national immunization program in Australia.
  In : 28th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). 2010 May 4-8 ; Nice, France.
- Fourquet F., Desenclos J.-C., 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 (10) : p. 861-868.
- Gleizes O., Desselberger U., Tatochenko V., Rodrigo C., Salman N., Mezner Z., *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 (12) : p. 1318-1324.
- Melliez H., Lévy-Bruhl D., Boelle P.-Y., Dervaux B., Baron S., Yazdanpanah Y.
  Cost and cost-effectiveness of chilhood vaccination against rotavirus in France.
  Vaccine 2008 ; 26 (5) : p. 706-715.
- Moulin F., Marc E., Lorrot M., Coquery S., Sauvé-Martin H., Ravilly S., *et al.*
  Hospitalisations pour gastro-entérites aiguës communautaires à rotavirus : une enquête de quatre ans.
  Arch Pediatr 2002 ; 9 (3) : p. 255-261.
- Parashar U.D., Hummelman E.G., Bresee J.S., Miller M.A., Glass R.I.
  Global illness and deaths caused by rotavirus disease in children.
  Emerg Infect Dis 2003 ; 9 (5) : p. 565-572.

- Patel M.M., Haber P., Baggs J., Zuber P., Bines J.E., Parashar U.D.
  Intussusception and rotavirus vaccination: a review of the available evidence.
  Expert Rev Vaccines 2009 ; 8 (11) : p. 1555-1564.
- Ruiz-Palacios G.M., Pérez-Schael I., Velázquez F.R., Abate H., Breuer T., Clemens S.C., *et al*.
  Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis.
  N Engl J Med 2006 ; 354 (1) : p. 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 M.A., Azimi P.H., Berke T., Roberts N., Bernstein D.I., Ward R.L., *et al*.
  Clinical presentations of rotavirus infection among hospitalized children.
  Pediatr Infect Dis J 2002 ; 21 (3) : p. 221-227.
- Velazquez F.R., Matson D.O., Calva J.J., Guerrero L., Morrow A.L., Carter-Campbell S., *et al*.
  Rotavirus infections in infants as protection against subsequent infections.
  N Engl J Med 1996 ; 335 (14) : p. 1022-1028.
- Vesikari T., Marson D.O., Dennehy P., van Damme P., Santosham M., Rodriguez Z., *et al*.
  Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine.
  N Engl J Med 2006 ; 354 (1) : p. 23-33.
- Vesikari T., Giaquinto C., Huppertz H.I.
  Clinical trials of rotavirus vaccines in Europe.
  Pediatr Infect Dis J 2006 ; 25 (1 Suppl) : S42-47.
- Vesikari T., Karvonen A., Prymula R., Schuster V., Tejedor J.C., Thollot F., *et al*.
  Immunogenicity and safety of the human rotavirus vaccine Rotarix co-administered with routine infant vaccines following the vaccination schedules in Europe.
  Vaccine 2010 ; 28 (32) : p. 5272-5279.

Vaccination contre la rougeole

La rougeole demeure l'un des grands fléaux infectieux mondiaux encore responsable chaque année, d'après les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), de près de 200 000 décès d'enfants.

La rougeole est l'une des maladies infectieuses les plus contagieuses et est due à un virus du genre *Morbillivirus* de la famille des virus *Paramyxoviridae*. Elle se transmet surtout par voie aérienne à partir des secrétions naso-pharyngées, et plus rarement par des objets contaminés.

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 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 2007, environ 82 % de tous les nourris-

sons 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 Europe de l'OMS, dont la France, s'étaient fixé un objectif d'élimination de la rougeole en 2010 ; il a dû être repoussé à 2015.

Rappel épidémiologique

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 dix et trente encéphalites aiguës et un nombre similaire de PESS étaient recensés.

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 InVS-Drees font état, pour l'année 2007, d'une couverture de 90 % en France pour la première dose, avec des écarts entre départements allant de 81 % à 95 %. 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 2005-2006 était de 93 % pour la première dose et 44 % pour la deuxième dose.

La couverture mesurée auprès des élèves en classe de CM2 en 2004-2005 était de 96 % pour la première dose et de 74 % pour la deuxième dose, et celle mesurée auprès des élèves de classe de 3e en 2003-2004 était de 94 % pour la première dose et de 66 % pour la deuxième dose (sources : Drees, InVS, Desco). Ces données sont en faveur d'un rattrapage important après l'âge de 6 ans pour la deuxième dose.

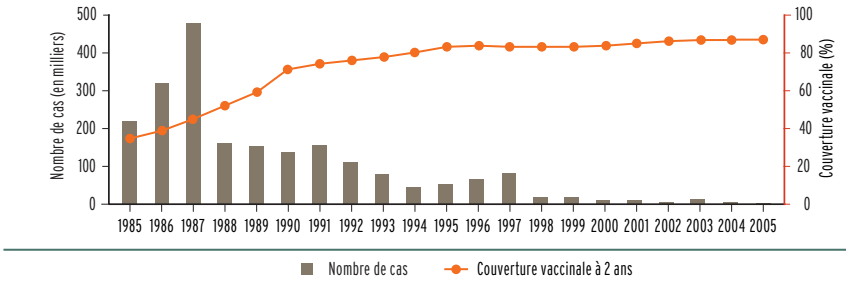
La rougeole a été surveillée par le réseau de médecins généralistes Sentinelles (unité Inserm 707) de 1986 à 2006. La courbe épidémiologique objective la nette diminution d'incidence de la maladie depuis la fin des années quatre-vingt, reflet de l'élévation de la couverture vaccinale **[figure 1]**.

La fréquence des complications et la létalité augmentent avec l'âge de survenue de la maladie. Jusqu'en 1988, le nombre de décès annuels dus à la rougeole était entre quinze et trente et, depuis le début des années deux mille, était inférieur à cinq cas par an. Pour le premier semestre 2011, 6 décès ont été enregistrés, en lien avec la recrudescence du nombre de cas. Les causes principales de décès rapportées sont les encéphalites et les pneumopathies **[figure 2]**.

Le réseau Renaroug, actif jusqu'en 1996 (laboratoires de virologie hospitaliers, Réseau national de santé publique), a montré que la vaccination a eu également un impact sur le nombre de PESS. Leur nombre est passé de vingt-cinq en 1980 à trois en 1996. Au cours de la même période, le nombre d'encé-

FIGURE 1

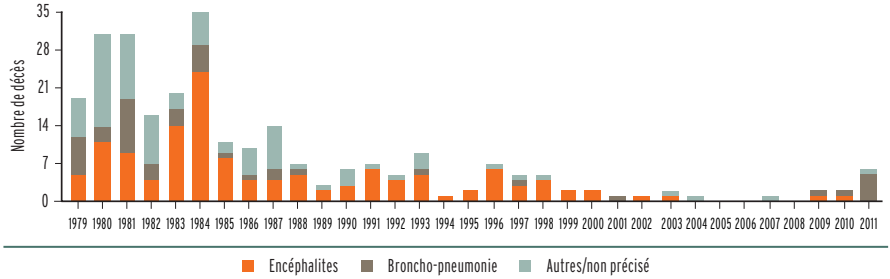
Évolution de l'incidence de la rougeole clinique en France et de la couverture vaccinale à 24 mois (1985-2005)



Source : réseau Sentinelles - Inserm U707, 1985-2005 ; données Drees, InVS.

FIGURE 2

Mortalité par rougeole en France, 1er janvier 1979-30 juin 2011



Source : Inserm CépiDC et InVS, données provisoires 2011.

phalites 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.

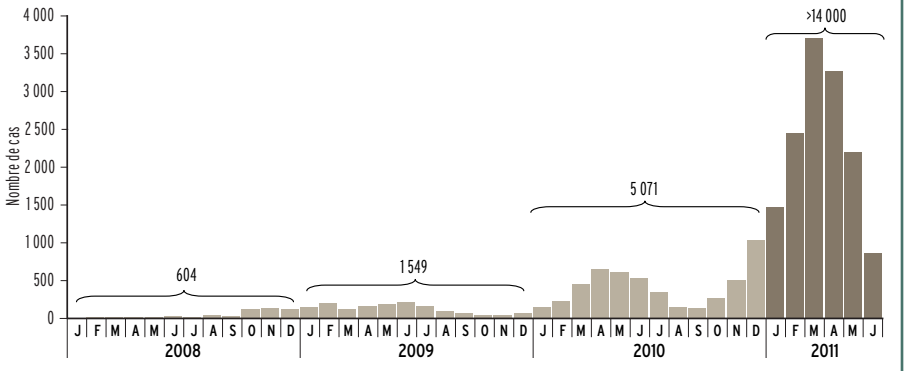
La maladie étant devenue plus rare, les estimations de l'incidence sont devenues moins précises et la surveillance par le réseau sentinelles ne garantissait plus la détection de cas groupés. Depuis mi-2005, la rougeole est réinscrite sur la liste des maladies à déclaration obligatoire (DO). En 2006 et 2007, 44 et 40 cas étaient déclarés respectivement. Une épidémie a débuté en 2008 conduisant à plus de 600 cas déclarés sur l'année. L'épidémie s'est poursuivie en 2009 avec plus de 1 500 cas mais la circulation du virus s'est intensifiée en 2010 avec plus de 5 000 cas déclarés, et surtout en 2011, avec plus de 14 000 cas déclarés entre janvier et juin **[figure 3]**. La courbe épidémique montre cette évolution en plusieurs vagues successives avec des pics d'incidence respectivement en avril 2010 et mars 2011.

Plus de 50 % des cas déclarés sont confirmés biologiquement (IgM sériques, IgM salivaires et/ou détection de l'ARN viral).

La distribution des cas a évolué entre 2008 et 2010, passant de 4 à 8 %

FIGURE 3

Nombre de cas de rougeole déclarés par mois en France entre le 1er janvier 2008 et le 30 juin 2011



Source : déclaration obligatoire InVS, données provisoires 2011.

pour les enfants de moins de 1 an et de 17 à 23 % pour les adultes de plus de 20 ans. En 2010, 29,5 % des cas ont été hospitalisés. Cette proportion élevée peut s'expliquer probablement par un taux de déclaration plus important pour les cas hospitalisés mais elle révèle également la plus grande sévérité de la maladie chez les enfants de moins de 1 an et les adultes de 20 ans et plus, avec des proportions de cas hospitalisés égales, respectivement, à 38 % et 47 %. En 2010, huit encéphalites infectieuses ou postinfectieuses ont été recensées par la DO, dont une conduisant à un décès. Un autre décès est survenu chez un patient atteint d'une pneumopathie. Depuis le début de l'épidémie, dix décès ont été recensés dont neuf avaient moins de 30 ans et sept présentaient un déficit immunitaire congénital (1) ou acquis (iatrogène pour 4, autre pour 2).

Le déplacement de la maladie vers des âges plus élevés est dû aux niveaux encore insuffisants de couverture vaccinale obtenus ces dernières années. Ces faibles niveaux ont permis la constitution d'un groupe très important de sujets réceptifs qui ont échappé à la protection vaccinale et à l'immunisation par la maladie dans la petite enfance du fait de la réduction de la circulation du virus.

En 2010, parmi les cas pour lesquels le statut vaccinal était documenté, 3 % avaient reçu deux doses, 13 % avaient reçu une seule dose et 82 % n'étaient pas vaccinés contre la rougeole (pour 2 % des cas, le nombre de doses n'était pas précisé). Plus d'une cinquantaine de cas liés à une probable contamination nosocomiale ont été rapportés en 2010, incluant des professionnels de santé, exerçant ou en formation, dans différents services de soins (services d'accueil des urgences, pédiatrie, etc.).

Diagnostic biologique

Le diagnostic de la rougeole doit être confirmé biologiquement, notamment quand l'incidence devient faible. 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 (Elisa immunocapture, MedImmune Ltd, UK) et est réalisée au Centre national de référence de la rougeole (CNR).
L'échantillon de salive est prélevé à l'aide d'un écouvillon en mousse que l'on passe le long de la gencive. Des kits de prélèvements sont disponibles dans les agences régionales de santé (ARS).

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 rhino-pharynx, 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 rhino-pharyngé. 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 spécifiques[1] dans la salive ou le sérum et/ou séroconversion ou élévation, de quatre fois au moins, du titre des IgG[1] 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.

Centre de référence

- Centre national de référence du virus de la rougeole et Paramyxoviridae : Centre hospitalier universitaire de Caen, Laboratoire de virologie, avenue Georges-Clemenceau, 14033 Caen Cedex 9.

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 chapitre Vaccination trivalente contre la rougeole, les oreillons et la rubéole*). Deux vaccins trivalents sont actuellement sur le marché en France : le vaccin M-M-R Vax Pro®, qui contient la souche Edmonston Enders, et le vaccin Priorix®, qui contient la souche Schwarz.

Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, possèdent une AMM européenne mais ne sont pas commercialisés fin 2011. 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

1. En l'absence de vaccination récente.

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.

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 anamnestique 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.

Politique vaccinale, recommandations

Tous les enfants âgés de 24 mois devraient avoir reçu deux doses du vaccin trivalent 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**, en respectant un délai d'un mois minimum entre les deux doses. La seconde dose 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 lors de la première vaccination.

L'avis du 10 février 2011 du HCSP recommande que deux doses de vaccin trivalent soient également effectuées en rattrapage pour tous les enfants et les personnes nées en 1980 et après si elles n'ont pas été déjà correctement vaccinées (deux doses) contre la rougeole. Le détail et la justification des modifications du calendrier vaccinal sont donnés au chapitre *Vaccination trivalente contre la rougeole, les oreillons et la 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, afin d'éviter la rougeole – qui peut être grave 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 entre 6 et 8 mois, l'enfant recevra alors les deux injections de vaccin triple nécessaires pour une immunité efficace contre la rubéole et surtout les oreillons, conformément au calendrier vaccinal.

- **Les personnes nées avant 1980 non vaccinées et sans antécédents de rougeole** (ou dont l'histoire est douteuse), **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,

– en charge de la petite enfance,

recevront une dose de vaccin triple.

Pour l'ensemble de ces personnels, si les antécédents de vaccination ou de rougeole sont incertains, la vaccination peut être pratiquée sans contrôle sérologique préalable.

Le vaccin rougeoleux peut être utile pour protéger un sujet non immun **après un contage de rougeole** s'il est administré dans les soixante-douze heures qui suivent ce contage. Il reste préconisé même si ce délai est dépassé.

Des **mesures spécifiques pour la vaccination des personnes potentiellement réceptives autour d'un cas** ont été recommandées en 2005 dans le cadre du plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale, et réévaluées en 2009 (circulaire n° DGS/RI1/2009/334 du 4 novembre 2009 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). Ces mesures concernent les contacts proches autour d'un cas clinique ou confirmé biologiquement, et les contacts d'un cas confirmé biologiquement dans des groupes restreints dans les autres collectivités :

- **enfants âgés de 6 à 8 mois** : une dose de vaccin monovalent dans les soixante-douze heures suivant le contage présumé (dans ce cas, le sujet recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal) ;
- **enfants âgés de 9 à 11 mois non encore vaccinés** : une dose de vaccin trivalent dans les soixante-douze heures suivant le contage présumé, la seconde dose sera administrée entre 12 et 15 mois ;
- **personnes âgées de plus de 1 an et nées depuis 1980** : mise à jour du calendrier vaccinal pour atteindre deux doses de vaccin trivalent ;
- **personnes nées avant 1980, travaillant en crèche, halte-garderie et assistantes maternelles** : une dose de vaccin trivalent ;
- **professionnels de santé nés avant 1980** (sans antécédent de rougeole ou n'ayant pas reçu deux doses de vaccin trivalent, quelle que soit leur date de naissance) : une dose de vaccin trivalent.

L'administration d'une dose de vaccin, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les soixante-douze heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter, de plus, la survenue de la maladie. Elle reste préconisée même si ce délai est dépassé.

La vaccination antirougeoleuse 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

En situation de cas groupés ou d'épidémie, les mesures préventives décrites précédemment seront mises en place dans l'entourage familial et dans les collectivités.

En situation de cas groupés, des mesures vaccinales particulières et supplémentaires sont proposées. Elles reposent sur la notion qu'en situation épidémique, la plupart des cas sont confirmés épidémiologiquement et que la valeur prédictive positive du diagnostic clinique est plus élevée qu'en situation endémique. La vaccination est ainsi recommandée aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire.

En plus des recommandations autour d'un cas, les personnes nées en 1980 et après, potentiellement réceptives à la rougeole, doivent compléter leur vaccination jusqu'à obtenir en tout deux doses de vaccin trivalent. Cette mesure est élargie aux personnes nées avant 1980, potentiellement réceptives à la rougeole.

Dans tous les cas, lorsque la situation requiert deux doses, l'intervalle entre celles-ci sera de un mois au moins.

Les **immunoglobulines polyvalentes**[2] 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 (CSHP) sont la femme enceinte non vaccinée et sans antécédents de rougeole, le sujet immunodéprimé quel que soit son statut vaccinal et ses antécédents avérés de rougeole, les enfants de moins de 6 mois dont la mère présente une rougeole, les enfants de moins de 6 mois dont la mère n'a pas d'antécédents de rougeole et n'a pas été vaccinée, les enfants âgés de 6 à 11 mois non vaccinés dans les soixante-douze heures après contact quel que soit le statut vaccinal de la mère ou ses antécédents de rougeole.

Après avoir reçu des **immunoglobulines polyvalentes** pour une exposition à la rougeole, une vaccination avec le vaccin trivalent est recommandée aux âges prévus par le calendrier vaccinal. Un délai d'au moins trois mois après l'administration des immunoglobulines sera respecté.

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.

---

2. Prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole : En ligne : http://www.afssaps.fr/Dossiers-thematiques/Tarification-a-l-activite-T2A-des-medicaments/Immunoglobulines/Prophylaxie

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 séronégativation 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 lymphocytes CD4 soient supérieurs à 200/mm³).

L'utilisation du vaccin Priorix® est déconseillée pendant la grossesse. M-M-R Vax Pro® (AMM européenne) ne doit pas être administré aux femmes enceintes. 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 10 février 2011 relatif à l'actualisation des recommandations vaccinales contre la rougeole pour les adultes.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 153-155.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf

- **Circulaire n° DGS/RI1/2009/334 du 4 novembre 2009 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.**

- **Epidemiology and prevention of vaccine – preventable diseases.**
  11th Ed. Atlanta : CDC The Pink Book, February 2007.

- **Élimination de la rougeole et de la rubéole et prévention de la rubéole congénitale. Plan stratégique pour la Région européenne de l'OMS, 2005-2010.**
  En ligne : http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0020/79031/E88334.pdf

- **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) : p. 1-20.

- **Numéro thématique - Rougeole : données sur une épidémie en France et en Europe en 2008.**
  Bull Epidemiol Hebd 2009 ; (39-40) : p. 413-439.

- **Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France, 2005-2010.**
  Ministère de la Santé et des Solidarités.
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr

- **Progress in global measles control and mortality reduction, 2000-2007.**
  Wkly Epidemiol Rec 2008 ; 83 (49) : p. 441-448.

- **Rougeole : déclaration obligatoire et nouvelles mesures vaccinales.**
  Bull Epidemiol Hebd 2005 ; (41-42) : p. 205-212.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/rougeole/default.htm

- **Surveillance épidémiologique du réseau Sentinelles, janvier-décembre 2005.**
  En ligne : http://websenti.b3e.jussieu.fr/sentiweb

- Antona D., Fonteneau L., Lévy-Bruhl D., Guignon N., De Peretti C., Niel N., *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) : p. 45-49.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf

- Baudon C., Parent du Châtelet I., Antona D., Freymuth F., Poujol I., Maine C., *et al*.
  Caractéristiques de l'épidémie de rougeole démarrée en France depuis 2008 : bilan des déclarations obligatoires pour les cas survenus jusqu'au 30 avril 2011.
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (33-34) : p. 353-358.

- Fonteneau L., Urcun J.-M., Kerneur C., Guthman J.-P., Guignon N., Lévy-Bruhl D., *et al*.
  Couverture vaccinale des enfants âgés de 11 ans scolarisés en CM2, France, 2004-2005.
  Bull Epidémiol Hebd 2008 ; (51-52) : p. 493-497.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2008/51_52/beh_51_52_2008.pdf

- Fonteneau L., Guthmann J.-P., Collet M., Vilain A., Herbet J.-B., Lévy-Bruhl D.
  Couverture vaccinale chez l'enfant estimée à partir des certificats de santé du 24e mois, France, 2004-2007.
  Bull Epidémiol Hebd 2010 ; (31-32) : p. 330-333.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/31_32/beh_31_32_2010.pdf

- Gans H.A., Yasukawa L.L., Alderson A., Rinki M., De Hovitz R., Beeler J., *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 (1) : p. 83-90.

- Kremer J.R., Brown K.E., Jin L., Santibanez S., Shulga S.V., Aboudy Y., *et al*.
  High genetic diversity of measles virus, World Health Organization European Region, 2005–2006.
  Emerg Infect Dis 2008 ; 14 (1) : p. 107-114.

- Markowitz L.E., Preblud S.R., Fine P.E., Orenstein W.A.
  Duration of live measles vaccine-induced immunity.
  Pediatr Infect Dis J 1990 ; 9 (2) : p. 101-110.

- Nicoara C., Zäch 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) : p. 868-871.

- Parent du Châtelet I., Waku-Kouomou D., Freymuth F., Maine C., Lévy-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) : p. 445-449.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf

- Poland G.A., Jacobson R.M., Thampy A.M., Colbourne S.A., Wollan P.C., Lipsky J.J., *et al*.
  Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization.
  JAMA 1997 ; 277 (14) : p. 1156-1158.

- Rebière I. et les biologistes du réseau Renaroug.
  La panencéphalite sclérosante subaigüe en France (Réseau Renaroug, 1980-1993).
  Bull Epidemiol Hebd 1995 ; (36) : p. 162-163.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/1995/36/beh_36_1995.pdf

- Waku-Kouomou D., Freymuth F., Parent du Châtelet I., Wild T.F., Horvat B.
  Co-circulation of multiple measles virus genotypes during an epidemic in France in 2008.
  J Med Virol 2010 ; 82 (6) : p. 1033-1043.

- Watson J.C., Hadler S.C., Dykewicz C.A., Reef S., Phillips L.
  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). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
  Morb Mort Wkly Rep 1998 ; 47 (RR-8) : p. 1-57.

Vaccination contre la rubéole

Toute la gravité de la rubéole tient à la possibilité d'une contamination fœtale 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 le pays.

En cas de primo-infection rubéoleuse de la mère, le risque de transmission fœtale est d'environ 90 % avant onze semaines d'aménorrhée (SA) et décroît pour atteindre 25 % entre la 23e et la 26e. Le risque de malformations congénitales est très élevé (de 70 à 100 %) avant les onze premières semaines d'aménorrhée et varie, entre la 12e et la 18e, de 15 à 80 %. Passé ce délai, il est quasi nul.

Le virus de la rubéole atteint de nombreux organes pendant l'embryogenèse, 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, choriorétinite, glaucome), l'oreille (surdité), l'appareil cardio-vasculaire (canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, communication intraventriculaire). Un retard de croissance intra-utérin s'observe également, en particulier dans la fœtopathie (infection au cours du deuxième ou troisième trimestre) 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.

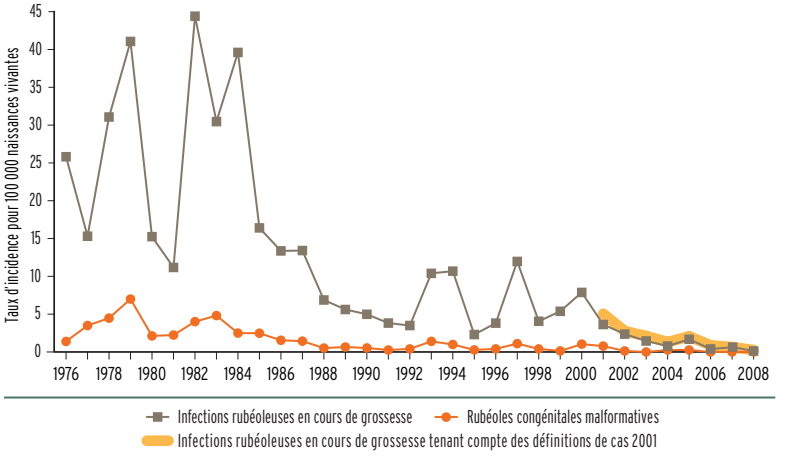
Rappel épidémiologique

La rubéole se transmet surtout par voie aérienne respiratoire : la transmission est favorisée par 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 ; elle 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 Rénarub, 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. Une analyse est effectuée 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, 1976-2008



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 a continué à observer une recrudescence périodique des infections rubéoleuses durant la grossesse et des rubéoles congénitales malformatives jusqu'en 2000, concomitante, pour les années 1993-1994 et 1997, d'épidémies identifiées par le système de surveillance des armées françaises.

Le nombre d'infections rubéoleuses diagnostiquées durant la grossesse recensées par Rénarub est en baisse depuis 2000 et est inférieur à 10 cas par an depuis 2006 ce qui correspond à des taux annuels d'incidence inférieurs à 5 cas pour 100 000 naissances vivantes. Le nombre annuel de rubéoles congénitales est inférieur à 3 depuis 2006 également.

Alors que le nombre annuel d'interruptions médicales de grossesse liées à une infection au cours de la grossesse était compris entre 10 et 20 à la fin des années quatre-vingt-dix et début des années deux mille, il a été inférieur à 5 entre 2003 et 2008.

Ces données sont en faveur d'une très faible circulation résiduelle du virus de la rubéole et peuvent refléter une amélioration du rattrapage vaccinal des jeunes filles et jeunes femmes non immunes. Il ne faut cependant pas négliger la possibilité de résurgence des infections rubéoleuses pendant la

grossesse si le rattrapage vaccinal devenait insuffisant ou si le virus circulait dans des groupes spécifiques de femmes non immunes.

Lors d'une enquête en milieu scolaire réalisée auprès des élèves de classe de 3e en 2003-2004, la couverture vaccinale était estimée à 94 % pour une dose.

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 contage, repose soit sur la présence d'IgM antivirus de la rubéole associée ou non à des IgG, soit sur une séroconversion ou une ascension significative du titre des anticorps IgG ou totaux. La recherche des anticorps antivirus 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)

LA SURVEILLANCE SÉROLOGIQUE ET LA PRÉVENTION DE LA RUBÉOLE AU COURS DE LA GROSSESSE

Compte tenu de la situation épidémiologique actuelle, la Haute Autorité de santé (octobre 2009) recommande qu'une sérologie rubéoleuse soit proposée à l'occasion de la première consultation prénatale, en l'absence de preuve écrite de l'immunité et sauf si deux vaccinations contre la rubéole documentées ont été antérieurement réalisées, à seule fin de déterminer le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole (détection des IgG spécifiques sur un seul prélèvement).

Chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie rubéoleuse devra être proposée à vingt semaines d'aménorrhée, à la recherche d'une éventuelle séroconversion. La HAS recommande qu'en cas de difficultés d'interprétation des sérologies et de datation d'une éventuelle séroconversion rubéoleuse, les sérums soient envoyés à un laboratoire spécialisé.

En cas de primo-infection rubéoleuse, la femme enceinte devra être orientée vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans le diagnostic prénatal de la rubéole congénitale afin que lui soit proposée une prise en charge adaptée.

Source : Haute Autorité de santé (HAS). Surveillance sérologique et prévention de la toxoplasmose et de la rubéole au cours de la grossesse. Octobre 2009. Synthèse : 25 p. En ligne : http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_893804/synthese-surveillance-serologique-et-prevention-de-la-toxoplasmose-et-de-la-rubeole-au-cours-de-la-grossesse

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'examens sérologiques antérieurs aide à l'interprétation et peut permettre d'éviter la pratique d'examens inutiles.

Centre de référence

- Centre national de référence des infections rubéoleuses materno-fœtales : Hôpital Antoine-Béclère, UF de virologie, Service de microbiologie, Hôpitaux universitaires Paris-Sud, AP-HP, 157, rue de la Porte de Trivaux, 92141 Clamart Cedex.

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 M-M-R Vax Pro® et Priorix®.

Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, possèdent une AMM européenne. Ils ne sont pas commercialisés en France fin 2011. 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.

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.

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 (objectif 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 fixée comme objectif l'élimination).

L'échéance européenne initialement fixée à 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 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 (*voir chapitre Vaccination trivalente contre la rougeole, les oreillons et la rubéole*).

La première dose de vaccin trivalent est recommandée à l'âge 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, et toute personne née en 1980 ou après, et n'en ayant pas déjà bénéficié (avis du HCSP du 10 février 2011).

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 entre 6 et 8 mois, 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**. La vaccination contre la rubéole est recommandée pour les jeunes femmes non vaccinées, sans sérologie préalable, par exemple lors d'une visite de contraception ou prénuptiale ; une dose de vaccin trivalent (rougeole, oreillons, rubéole) est recommandée. **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[1].

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.

---

1. 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

Chez les patients ayant reçu des gammaglobulines ou une transfusion sanguine, la vaccination trivalente 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, en particulier le sida ;
- 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 séronégativation 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 lymphocytes CD4 soient supérieurs à 200/mm³).

L'utilisation des vaccins Rudivax®, 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.

Ces recommandations de même que l'utilisation chez les femmes allaitantes sont en cours d'évaluation par un groupe de travail Grossesse – Allaitement de l'Afssaps.

Mises en garde spéciales et précautions 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 10 février 2011 relatif à l'actualisation des recommandations vaccinales contre la rougeole pour les adultes.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 153-155.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf

- **Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France, 2005-2010.**
Ministère de la Santé et des Solidarités.
En ligne : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/rougeole/plan_elimination_rougeole.pdf

- Antona D., Fonteneau L., Lévy-Bruhl D., Guignon N., De Peretti C., Niel X., *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) : p. 45-49.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf

- Chantler J.K.
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 : p. 335-346.

- Del Mar Mosquera M., De Ory F., Moreno M., Echevarria J.E.
Simultaneous detection of measles virus, rubella virus, and parvovirus B19 by using multiplex PCR.
J Clin Microbiol 2002 ; 40 (1) : p. 111-116.

- De Valk H.M., 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 (RNSP).
Saint-Maurice : RNSP, 26 p. et annexes.

- Grangeot-Keros L., Audibert F.
Infections virales et toxoplasmose maternofœtales.
Paris : Elsevier, 2001 : p. 59-71.

- Gutiérrez J., Rodriguez M.J., De Ory F., Piédrola G., Maroto M.C.
  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) : p. 1-4.

- Lévy-Bruhl D.
  The risks of a mismanaged immunization program: the example of vaccination against rubella.
  Rev Epidemiol Sante Publique 2000 ; 48 (3) : p. 309-310.

- Lévy-Bruhl D., Six C., Parent du Châtelet I.
  Rubella control in France.
  Euro Surveill 2004 ; 9 (4) : p. 15-16.

- Macé M., Cointe D., Six C., Lévy-Bruhl D., Parent du Châtelet I., Ingrand D, *et al.*
  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 (10) : p. 4818-4820.

- 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) : p. 169-171.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/20/beh_20_2007.pdf

- Parent du Châtelet I., Bouraoui L., Grangeot-Keros L., Six C., Lévy-Bruhl D.
  Bilan de dix 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) : p. 102-106.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2008/14_15/beh_14_15_2008.pdf

- Plotkin S.A., Reef S.
  Rubella Vaccine.
  In : Plotkin S.A., Oreinstein W.A., Offit P.A. eds. Vaccines. 4th ed Philadelphia, Pa : Elsevier, 2004 : p. 707-743.

- Rebière I., Fourquet F., Jacob S.
  Épidémiologie de la rubéole chez la femme enceinte et le nouveau-né. France, 1976-1995.
  Saint-Maurice : RNSP, 1998 : 63 p. et annexes.

- Watson J.C., Hadler S.C., Dykewicz C.A., Reef S., Phillips L.
  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). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
  Morb Mort Wkly Rep 1998 ; 47 (RR-8) : p. 1-57.

Vaccination trivalente 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.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Deux vaccins trivalents 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 10^3 DICC 50), qui contient de l'albumine recombinante
- Le vaccin Priorix®, composé des trois souches suivantes :
  – rougeole : souche Schwarz ;
  – rubéole : souche Wistar RA 27/3 ;
  – oreillons : souche RIT 4385, dérivée de Jeryl Lynn.

Ces vaccins permettent de disposer d'une souche de vaccin contre les oreillons, mieux tolérée que la souche Urabe responsable de réactions méningées.

Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle, Proquad® et Priorix Tetra®, possèdent une AMM européenne mais ne sont pas disponibles en France fin 2011.

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.

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 trivalente 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.

Politique vaccinale, recommandations

La primovaccination est recommandée avec un vaccin trivalent associant rougeole, oreillons et rubéole à l'âge de 12 mois chez tous les enfants. Une seconde dose de vaccin trivalent 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).

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 (*voir Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole en Annexe 8*).

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 extrêmement contagieuse, même si une couverture vaccinale très élevée, voire proche de 100 %, est atteinte pour la première dose, l'accumulation de sujets réceptifs, liée à une 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 n'est pas un rappel mais une revaccination qui 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. Les données 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.

En France, cette seconde dose a été instaurée en 1996 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. 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. Elles ont été actualisées en 2011 (voir avis du HCSP du 10 février 2011).

- **L'âge de la première dose est maintenu 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 trivalent sont recommandées pour les enfants de plus de 24 mois**, les adolescents et adultes nés depuis 1980. U**ne dose de vaccin trivalent est donc recommandée en rattrapage pour les personnes** n'ayant reçu qu'une dose de vaccin contre la rougeole et deux doses pour celles n'en ayant reçu aucune auparavant. Cette recommandation s'est appuyée sur les données épidémiologiques récentes : plus de 10 000 cas de rougeole ont été déclarés depuis le début de l'épidémie en France en 2008, mais la circulation du virus s'est surtout intensifiée depuis 2010 (*voir le chapitre Vaccination contre la rougeole*). La quasi-totalité (96 %) des cas rapportés n'est pas vaccinée ou n'a reçu qu'une seule dose de vaccin. La proportion de sujets réceptifs dans la tranche d'âge 20-30 ans (8 %),

À RETENIR

Tous les enfants, adolescents et adultes nés en 1980 et après devraient avoir reçu deux doses de vaccin trivalent.

le pourcentage élevé (22 %) de cas déclarés dans cette tranche d'âge chez des personnes n'ayant reçu qu'une dose de vaccin ont amené à recommander que désormais toutes les personnes nées depuis 1980 reçoivent deux doses de vaccin.

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 de vaccin trivalent 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 toutefois 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.
- **En raison des épidémies actuellement observées dans les crèches, la recommandation de vaccination des professionnels de santé (recommandations générales pour les personnes nées depuis 1980, une dose pour les personnes nées avant 1980) est étendue aux professionnels de la petite enfance.**
- **Les personnes nées avant 1980, non vaccinées et sans antécédents de rougeole** (ou dont l'histoire est douteuse), recevront une dose de vaccin trivalent **si elles 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** ;
  - **en charge de la petite enfance**.

  Pour l'ensemble de ces personnels, si les antécédents de vaccination ou de rougeole sont incertains, la vaccination peut être effectuée sans contrôle sérologique préalable systématique. En effet, plus d'une cinquantaine de cas liés à une probable contamination nosocomiale ont été rapportés en 2010, incluant des professionnels de santé, exerçant ou en formation, dans différents services de soins (services d'accueil des urgences, pédiatrie, etc.).
- **Le vaccin rougeoleux administré dans les soixante-douze heures après un contage** peut être utile pour protéger un sujet non immun. Il reste préconisé même si ce délai est dépassé après un contage de rougeole. Pour cela, on peut recourir sans inconvénient au vaccin trivalent. Des mesures spécifiques pour la vaccination antirougeoleuse postexposition ont été recommandées dans le cadre du plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale (*voir chapitre Vaccination contre la rougeole*).
- Pour les **adultes nés avant 1980, la vaccination contre la rubéole est recommandée pour les jeunes femmes en âge de procréer non vaccinées.** Le vaccin trivalent est recommandé.

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.

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. 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 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 trivalents 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, en particulier le sida ;
- 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 séronégativation 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 lymphocytes CD4 soient supérieurs à 200/mm³).

L'utilisation du vaccin Priorix® est déconseillée pendant la grossesse ; M-M-R Vax Pro® (AMM européenne) ne doit pas être administré aux femmes enceintes. 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.

En raison de la présence de sorbitol, ce médicament est contre-indiqué en cas d'intolérance au fructose.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 10 février 2011 relatif à l'actualisation des recommandations vaccinales contre la rougeole pour les adultes.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 153-155.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf

- **Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France, 2005-2010.**
Ministère de la Santé et des Solidarités.
En ligne : http://www.sante.gouv.fr

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf

- Barlow W.E., Davis R.L., Glasser J.W., Rhodes P.H., Thompson R.S., Mullooly J.P., *et al*.
The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine.
N Engl J Med 2001 ; 345 (9) : p. 656-661.

- Centers for Disease Control (CDC).
Transmission of measles among a highly vaccinated school population – Anchorage, Alaska, 1998.
Morb Mort Wkly Rep 1998 ; 47 (51-52) : p. 1109-1111.

- Davis R.L., Marcuse E., Black S., Shinefield H., Givens B., Schwalbe J., *et al*.
MMR2 immunization at 4 to 5 years and 10 to 12 years of age: a comparison of adverse clinical events after immunization in the Vaccine Safety Datalink project.
Pediatrics 1997 ; 100 (5) : p. 767-771.

- Gans H.A., Yasukawa L.L., Alderson A., Rinki M., De Hovitz R., Beeler J., *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 (1) : p. 83-90.

- 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) : p. 133-135.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/1997/9729/beh_29_1997.pdf

- Lévy-Bruhl D., Pebody R., Veldhuijzen I., Valenciano M., Osborne K.
Réseau européen de surveillance épidémiologique ESEN, une comparaison des programmes de vaccination ROR.
Bull Epidemiol Hebd 1999 ; (3) : p. 9-11.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/1999/9903/beh_03_1999.pdf

- Nicoara C., Zäch 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) : p. 868-871.

- Peltola H., Heinonen O.P., Valle M., Paunio M., Virtanen M., Karanko V. *et al*.
The elimination of indigenous measles, mumps, and rubella from Finland by a 12-year, two-dose-vaccination program.
N Engl J Med 1994 ; 333 (21) : p. 1397-1402.

- Watson J.C., Hadler S.C., Dykewicz C.A., Reef S., Phillips L.
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). Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).
Morb Mort Wkly Rep 1998 ; 47 (RR-8) : p. 1-57.

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, *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 Europe de l'Organisation mondiale de la santé (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 (DO). En 1945, environ 1 000 décès par tétanos étaient déclarés ; en 1975, 369 cas et 171 décès et, en 2005, 17 cas et 7 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 2005, et 8 en 2009). 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 consultations médicales en milieu scolaire, car scolarisé à la maison. L'adolescent a pu recevoir 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 que, en conséquence, cet adolescent n'a 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 cutanéo-muqueuses 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 2009.

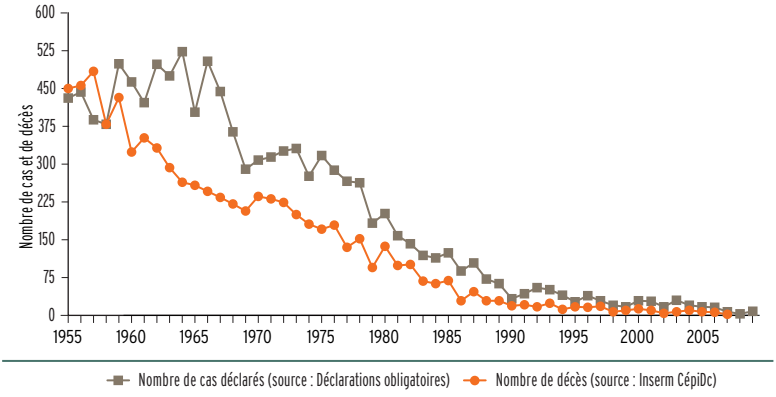
Compte tenu de la disponibilité depuis plus de cinquante ans d'un vaccin d'une innocuité et d'une efficacité parfaites, on ne devrait plus voir de tétanos en France.

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 2009 : 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 de types monovalent ou combinés.

- **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.

- **Vaccin combiné non adsorbé**

– Le vaccin DTPolio Mérieux® (non disponible) titre au moins 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

hexavalent 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 ou, en l'absence, dTPolio (Revaxis®).

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, le rappel devrait comporter en plus la valence coqueluche.

Vaccination des personnes de plus de 16 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 six à douze mois après la deuxième, par voie intramusculaire.

Un rappel est nécessaire entre 16 et 18 ans, puis tous les dix ans.

Efficacité

Les titres d'antitoxine tétanique induits par vaccination sont évalués en France par radio-immunologie de Farr et les résultats exprimés en milliunités internationales. Le seuil de protection retenu est de 10 mUI/ml. Après deux doses de vaccin tétanique adsorbé, les pourcentages d'enfants porteurs de titres protecteurs d'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 *et al.*, 2007) suggère que la durée de protection pourrait être beaucoup plus longue (demi-vie des anticorps tétaniques de 11 ans).

Politique vaccinale : recommandations, législation et conduites à tenir

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) pour toutes les personnes qui, dans un établissement ou un 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.

TABLEAU I

Prise en charge des blessures potentiellement tétanigènes

Type de blessure	Patient non immunisé ou vaccination incomplète	Patient totalement immunisé Délai depuis le dernier rappel	
		cinq à dix ans	Plus de dix 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.

Effets indésirables

Les réactions observées suite à une primovaccination sont rares chez l'enfant. Leur fréquence augmente avec l'âge. Après l'injection d'une dose de rappel, il est fréquent d'observer une douleur au site d'injection. Un épisode fébrile modéré est un effet indésirable peu courant qui se manifeste habituellement dans les cas de réactions locales sévères, vingt-quatre à quarante-huit 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 à la suite de 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

Le risque létal associé au tétanos dans la prophylaxie après exposition en cas de blessure exclut toute contre-indication potentielle.

Dans les autres cas, le vaccin est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité à l'un des composants du vaccin ou de réaction d'hypersensibilité ou troubles neurologiques survenus après une précédente injection de vaccin.

La vaccination doit être différée en cas de maladie aiguë quelconque.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf
- Institut de veille sanitaire (InVS).
  Maladies à déclaration obligatoire : le tétanos.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/tetanos/default.htm
- Amanna I.J., Carlson N.E., Slifka M.K.
  Duration of humoral immunity to common viral and vaccine antigens.
  N Engl J Med 2007 ; 357 (19) : p. 1905-1915.
- Antona D.
  Le tétanos en France en 2000.
  In : *Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000*.
  Saint-Maurice : Institut de veille sanitaire, 2003 : p. 109-112.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/
- Antona D.
  Le tétanos en France en 2000 et 2001.
  Bull Epidemiol Hebd 2002 ; (40) : p. 197-199.
  En ligne : 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) : p. 53-55.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2006/07/beh_07_2006.pdf
- Antona D.
  Tétanos : de la nécessité du maintien d'une couverture vaccinale optimale.
  Rev Prat 2011 ; 61 (2) : p. 235-236.
- Antona D., Renault A.
  Prévention du tétanos.
  Rev Prat 2007 ; 57 (2) : p. 211-216.
  Actualisation on line, février 2011.
  En ligne : http://www.larevuedupraticien.fr (ECN/programme des ECN/Q 103)
- Antona D.
  Le tétanos en France en 2005-2007.
  Bull Epidemiol Hebd 2008 ; (30-31) : p. 273-275.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2008/30_31/beh_30_31_2008.pdf
- Guthmann J.-P., Fonteneau L., Antona D., Lévy-Bruhl D.
  Déterminants de couverture vaccinale antitétanique chez l'adulte en France et de connaissance du statut vaccinal.
  Med Mal Infect 2010 ; 40 (10) : p. 560-567.

Vaccination contre la tuberculose par le BCG et les tests tuberculiniques

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 de cas secondaires (infectés ou malades) 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 et miliaires tuberculeuses en particulier.

LA SITUATION ÉPIDÉMIOLOGIQUE

En France, la tuberculose est une maladie à déclaration obligatoire (DO) depuis 1964. Les critères de déclaration des cas sont détaillés dans la fiche de notification réactualisée en 2007[1]. Tout cas de tuberculose, maladie confirmée ou probable[2], doit être déclarée à l'agence régionale de santé (ARS) ; 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 Seconde Guerre mondiale. En 1992, pour la première fois, l'incidence déclarée de la tuberculose a augmenté

1. Voir les dossiers thématiques du site Internet de l'InVS à la lettre T : En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/index.htm [dernière consultation le 16/9/2011].

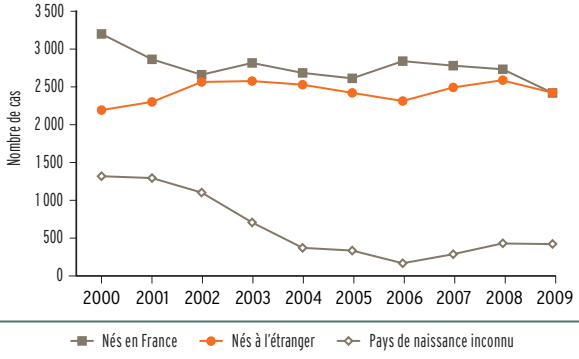
2. Cas confirmé : maladie due à une mycobactérie du complexe *tuberculosis* prouvée par la culture.
Cas probable : (1) signes cliniques et/ou radiologiques compatibles avec une tuberculose, et (2) décision de traiter le patient avec un traitement antituberculeux standard.

(8772 cas en 1992 contre 8 646 en 1991). Cette tendance 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 temporaire. 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). Il a augmenté entre 2006 et 2008 (9,0 cas pour 100 000 habitants en 2008). Cette augmentation s'inscrit dans une tendance à la hausse observée depuis 2006 pour les populations nées à l'étranger. En 2009, l'Ile-de-France reste la région la plus touchée, avec un taux d'incidence de 15,8 cas pour 100 000 habitants, ainsi que la Guyane (23,9 cas pour 100 000). Le taux d'incidence augmente avec l'âge, atteignant 16,5 pour 100 000 personnes de plus de 75 ans, et varie en fonction du pays de naissance, les taux de déclaration parmi les populations nées à l'étranger étant huit fois plus élevées que ceux parmi les populations nées en France (35,1/10^5 *versus* 4,3/10^5 en 2009) **[figure 1]**.

En termes d'évolution du nombre de cas parmi les enfants de moins de 4 ans, seuls enfants susceptibles, en 2009, d'avoir été affectés par la diminution de la couverture vaccinale qui a suivi la disparition de la multipuncture en janvier 2006, on note un nombre de cas similaire à celui observé avant 2006 (113 cas en 2009 contre 112 cas en moyenne par an entre 2000 et 2005). Cependant, le nombre de cas de tuberculose chez les enfants de moins de 4 ans a augmenté hors Ile-de-France alors qu'il a baissé en Ile-de-France. Hors Ile-de-France, l'augmentation du nombre de cas s'est accompagnée d'une augmentation de la part des cas non vaccinés par le BCG. Le nombre de formes graves parmi les enfants est très faible et stable depuis plusieurs

FIGURE 1

Nombre de cas déclarés de tuberculose selon le pays de naissance, France entière, 2000-2009



Source : Déclarations obligatoires.

années (moins de 3 cas de méningites par an chez les moins de 5 ans au cours de la période 2000-2009). Cependant, le nombre de formes graves parmi les enfants est très faible et stable depuis plusieurs années (moins de 3 cas de méningites par an chez les moins de 5 ans au cours de la période 2000-2008).

Centre de référence

Centre national de référence des mycobactéries et résistance aux antituberculeux :
- Centre coordonnateur : Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière, Charles-Foix, AP-HP, Laboratoire de bactériologie-hygiène, 47-83, boulevard de l'Hôpital, 75634 Paris Cedex 13.
- Laboratoire associé : Groupe hospitalier Saint-Louis–Lariboisière–Fernand-Widal, AP-HP, Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène, 2, rue Ambroise-Paré, 75018 Paris Cedex 18.

VACCINATION

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 glycérinée. La préparation initiale de Calmette et Guérin, mise au point en 1921, a été largement distribuée de par le monde et n'a été modifiée que dans ses méthodes et conditions de culture. Il en résulte cependant de grandes variations dans les caractéristiques des vaccins du marché actuel.

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 au 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, fournie avec le vaccin depuis 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.

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.

Politique vaccinale, législation, recommandations

La réglementation rendant obligatoire la vaccination par le BCG date de 1950 ; elle a été adaptée en 1965 puis modifiée par le décret n° 96-775 du 5 septembre 1996, par celui du 30 juin 2004 et l'arrêté du 13 juillet 2004.
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 Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) du 9 mars 2007 y a substitué une recommandation forte de vaccination précoce des enfants à risque élevé de tuberculose, reprise par les circulaires du 14 août 2007 et du 13 août 2008[3].

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 nourris-

3. 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 adolescents. Circulaire n° DGS/RI1/2008/275 du 13 août 2008 relative à l'application de la recommandation de vaccination par le BCG des enfants et adolescents exposés au risque de tuberculose.

sons de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculinique préalable. Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans. L'intradermoréaction à la tuberculine préalable à la vaccination 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. 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 Ile-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, etc.) 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'Organisation mondiale de la santé (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** (*articles R. 3112-1 alinéa C et R. 3122-2, 3, 4 et 5 du Code de la santé publique*). 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).

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.

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[4].

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 immuno-

4. http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Recommandations/Prise-en-charge-des-abces-locaux-et-des-adenopathies-consecutifs-a-la-vaccination-BCG-Mise-au-point.

suppresseur (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'immunodéficiences 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 séronégativation 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.

LES TESTS TUBERCULINIQUES

Les indications des tests tuberculiniques

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 :

- 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 développés pour le diagnostic de l'infection tuberculeuse latente. Ces tests sont basés sur la détection de production d'interféron en présence d'antigènes mycobactériens. Ces tests, pour l'utilisation desquels la Haute Autorité de santé (HAS) a émis un avis favorable dans quatre indications en décembre 2006, ne sont pas inscrits à la nomenclature en 2011. La Haute Autorité de santé n'avait pas recommandé l'utilisation de ces tests chez les enfants, cependant, suite à une nouvelle expertise du Haut Conseil de la santé publique, leur utilisation a été précisée, notamment chez les enfants.

Pour le dépistage de l'infection tuberculeuse latente (ITL)[5] :

- chez l'enfant âgé de moins de 5 ans : il n'est pas recommandé de modifier les recommandations actuelles (IDR chez les sujets contact le plus tôt possible, puis à 3 mois) ;
- chez l'enfant à partir de l'âge de 5 ans et chez l'adulte : l'un ou l'autre des tests IDR ou IGRA peut être utilisé dans le cadre de la stratégie diagnostique de l'ITL dans l'enquête autour d'un cas. Les performances des tests IGRA sont intéressantes, surtout en population vaccinée par le BCG (spécificité et sensibilité > 85 %). Ils permettent de proposer un traitement à une population plus restreinte. Il semble par ailleurs que l'intérêt d'une prise de sang unique (*versus* IDR et lecture en deux séances) puisse permettre de réduire dans certains centres le nombre de sujets perdus de vue.

La technique des tests tuberculiniques

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 48e à la 72e 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 positivation 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,

---

5. Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'utilisation des tests de détection de la production d'interféron gamma du 1er juillet 2011. En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20110701_Interferongamma.pdf

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 rappelle ces éléments.

La technique par voie intradermique, tant pour la vaccination que pour les contrôles tuberculiniques, est dorénavant la seule possible ; elle doit être de qualité, mais sa réalisation est 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques.**
  En ligne : http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do;jsessionid=7B0E261845E39BE1763156522D0BF749.tpdjo14v_2?cidTexte=LEGITEXT000005814548&dateTexte=20111006

- **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.**
  Bull Epidemiol Hebd 2007 ; (31-32) : p. 282-284.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/31_32/beh_31_32_2007.pdf

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf

- **Circulaire DGS/SD5C/2005/457 du 5 octobre 2005 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeusx BCG par voie intradermique.**
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Circulaire_DGSSD5C2005457_du_5_octobre_2005_relative_a_la_pratique_de_la_vaccination_par_le_vaccin_antituberculeux_BCG_par_voie_intradermique.pdf

- **Circulaire DGS/RI1/2007/318 du 14 août 2007 relative à la suspension de l'obligation vaccinale par le BCG des enfants et des adolescents.**
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Circulaire_DGSRI12007318_du_14_aout_2007_relative_a_la_suspension_de_l_obligation_de_vaccination_par_le_BCG_des_enfants_et_adolescents.pdf

- **Décret n° 2007-1111 du 17 juillet 2007 relatif à l'obligation vaccinale par le vaccin antituberculeux BCG.**
  En ligne : http://www.legifrance.gouv.fr/WAspad/UnTexteDeJorf?numjo=SJSP0758127D

- Antoine D., Che D.
  Épidémiologie de la tuberculose en France : bilan des cas déclarés en 2008.
  Bull Epidemiol Hebd 2010 ; (27-28) : p. 289-293.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/27_28/beh_27_28.pdf

- Aronson N.E., Santosham M., Comstock G.W., Howard R.S., Moulton L.H., Rhoades E.R., *et al.* **Long-term efficacy of BCG vaccine in American Indians and Alaska natives. A 60-year follow-up study.** *JAMA* 2004 ; 291 (17) : p. 2086-2091.
- Bégué P., Denis F., Girard M., Frottier J. **Faut-il continuer à vacciner par le BCG en France ?** *Bull Acad Med* 2005 ; 189 (6) : p. 1305-1318.
- Centre d'expertise collective Inserm. **Tuberculose, place de la vaccination dans la maîtrise de la maladie.** Paris : Inserm, 2004 : 282 p.
- Figoni J. Antoine D., Guthmann J.-P., Lévy-Bruhl D., Che D. **Impact des modifications des modalités de vaccination par le BCG sur l'épidémiologie de la tuberculose en France en 2009.** *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (22) : 255-257. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/22/beh_22_2011.pdf
- Figoni J., Antoine D., Che D. **Les cas de tuberculose déclarés en France en 2009.** *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (22) : p. 258-260. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/22/beh_22_2011.pdf
- Grosset J. **Faut-il vacciner par le BCG ?** *Rev Prat Med Gen* 1990 ; 100 : p. 31-34.
- Guthmann J.-P., Fonteneau L., Antoine D., Cohen R., Lévy-Bruhl D., Che D. **Couverture vaccinale BCG et épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant : où en est-on un an après la levée de l'obligation vaccinale en France ?** *Bull Epidemiol Hebd* 2009 ; (12-13) : p. 113-116. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/12_13/beh_12_13_2009.pdf
- Lévy-Bruhl D. **Perspectives d'évolution de la politique vaccinale BCG en France.** *Bull Epidemiol Hebd* 2005 ; (17-18) : p. 83-84. En ligne : 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) : p. 661-663. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2003/10_11/beh_10_11_2003.pdf
- Oğuz F., Müjgan S., Alper G., Alev F., Neyzi O. **Treatment of Bacillus Calmette-Guérin-associated lymphadenitis.** *Pediatr Infect Dis J* 1992 ; 11 (10) : p. 887-888.
- Schwoebel V., Hubert B., Grosset J. **Impact of BCG on tuberculous meningitis in France in 1990.** *Lancet* 1992 ; 340 (8819) : p. 611.
- Singla A., Singh S., Goraya J.S., Radhika S., Sharma M. **The natural course of nonsuppurative Calmette-Guérin bacillus lymphadenitis.** *Pediatr Infect Dis J* 2002 ; 21 (5) : p. 446-448.
- Yéni P. dir. **Rapport 2010 : prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts.** Paris : La Documentation Française, 2010 : 418 p. En ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr-_Patrick_Yeni.pdf

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 essaiment 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 « tuphos »),
  - le système cardio-vasculaire 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, c'est une maladie rare qui existe à l'état sporadique : 97 cas de typhoïde confirmés en France métropolitaine pour l'année 2009 (taux d'incidence de 0,13 cas pour 100 000, stable depuis 1993). La majorité des cas (73 %) sont survenus chez des voyageurs contaminés lors d'un séjour en pays endémique.

La classe d'âge des 5-34 ans est la plus touchée.

Quinze cas ont été déclarés dans les quatre régions d'outre-mer en 2009, dont sept en Guyane, où la typhoïde est endémique. À Mayotte, 26 cas ont été identifiés en 2009.

Cinq épidémies de fièvre typhoïde liées à la consommation d'aliments contaminés lors de leur préparation par des manipulateurs de denrées, excréteurs de *S.* Typhi ont été rapportées en France métropolitaine : dans les Alpes-Maritimes en 1997, en Ile-de-France en 1998, 2003 et 2006, dans le Nord et en Bretagne en 2009. Ces épidémies rappellent 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 : isolement de *Salmonella* Typhi ou Paratyphi A, B ou C, quel que soit le site d'isolement.

Centre de référence

Centre national de référence des *Escherichiacoli*, shigelles, salmonelles :

- Centre coordonnateur : Institut Pasteur, unité de recherche et d'expertise des bactéries pathogènes entériques, 28, rue du Docteur-Roux, 75724 Paris Cedex 15.
- Laboratoire associé : Hôpital Robert-Debré, Service de microbiologie, 48, boulevard Serurier, 75019 Paris.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Seuls les vaccins contenant un polyoside capsulaire Vi sont disponibles en France :

- le vaccin Typhim Vi® ;
- le vaccin Typherix®.

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®, 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). Ce vaccin n'est utilisable que chez l'adulte de 16 ans et plus.

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).

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, etc.

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. Elle ne se substitue pas aux mesures de précautions vis-à-vis de l'eau et des aliments.

La vaccination et un rappel tous les trois ans sont obligatoires[1] pour « *les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses*

1. Article L. 3111-4 du Code de la santé publique.

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 quarante-huit heures suivant l'injection chez plus de 10 % des sujets vaccinés. Une poussée fébrile modérée peut également survenir (1 à 10 %). Des réactions allergiques de type anaphylactique ont été très rarement rapportées (moins de un cas sur 10 000 vaccinés).

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, aux substances à l'état de traces (formaldéhyde, néomycine, etc.)

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf
- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf
- **Vaccins antityphoïdiques : note d'information de l'Organisation mondiale de la santé.**
  Relevé Epidemiol Hebd 2008 ; 83 (6) : p. 49-60.
  En ligne : www.who.int/wer/2008/wer8306.pdf
- Delmas G., Haeghebaert S., de Valk H., Weill F.X.
  Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France de 2001 à 2003 – Surveillance nationale des maladies infectieuses, 2001-2003.
  Saint-Maurice : InVS, 2005.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/publications/2005/snmi/fievres_typhoides.html
- Delmas G., Vaillant V., Jourdan N., Le Hello S., Weill F.X., de Valk H.
  Les fièvres typhoïdes et paratyphoïdes en France entre 2004 et 2009.
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (2) : p. 9-12.
  En ligne : http://invs.sante.fr/beh/2011/02/beh_02_2011.pdf

Vaccination contre la varicelle

La varicelle est une maladie infantile éruptive fréquente et traduit la primo-infection par le virus varicelle-zona, de la famille des herpès-virus.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Rappel clinique

La maladie se caractérise par une éruption maculo-vésiculaire, précédée le plus souvent d'un malaise général avec une fièvre modérée. La maladie guérit en une ou deux semaines.

Le plus souvent bénigne, la varicelle peut se compliquer, en particulier chez les sujets immunodéprimés, les nourrissons, les adultes, les femmes enceintes, par des surinfections cutanées, des atteintes pulmonaires ou neurologiques. Chez la femme enceinte, le risque est de contaminer le fœtus qui peut développer une varicelle congénitale, ou le nouveau-né qui peut développer une infection néonatale sévère.

Rappel épidémiologique

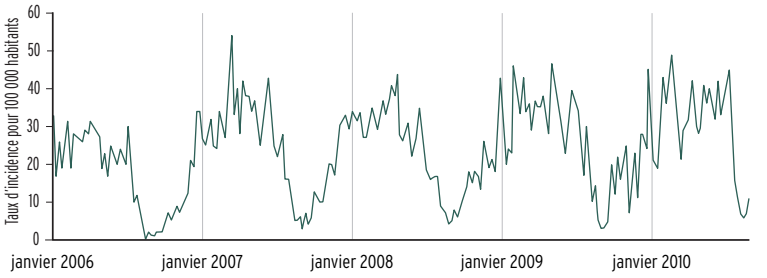
Le réservoir de la varicelle est exclusivement humain. La transmission interhumaine se fait par les vésicules et surtout par la voie oropharyngée. La contagiosité commence vingt-quatre à trente-six heures avant les vésicules et dure classiquement jusqu'à la phase de dessiccation de celles-ci (six jours à compter du début).

La contagiosité extrême de la maladie explique sa diffusion pendant l'enfance. Plus de 90 % des jeunes adultes sont immunisés.

En France, la varicelle est surveillée par les médecins du réseau Sentinelles de l'Inserm **[figure 1]**. L'incidence annuelle est de l'ordre de 800 000 cas, avec de larges variations saisonnières.

FIGURE 1

Taux d'incidence hebdomadaire de la varicelle, janvier 2006-août 2010



Source : réseau Sentinelles.

VACCINATION

Caractéristiques des vaccins

Deux vaccins monovalents contre la varicelle sont actuellement disponibles : Varivax® et Varilrix®. 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 peuvent être utilisés 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 (non commercialisés en France en 2011). 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.

Immunogénicité-efficacité

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 %. En revanche, depuis 2004, l'incidence de la varicelle a cessé de diminuer, voire augmente dans les régions surveillées. L'incidence de la varicelle s'accroît à la fois dans les populations vaccinées et non vaccinées. L'incidence de la varicelle chez les enfants vaccinés s'accentue 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.

Politique vaccinale, recommandations

La vaccination n'est actuellement pas recommandée en routine en France. 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.

La mise à disposition de vaccins quadrivalents a fait reconsidérer les recommandations, à la lumière par ailleurs des données récentes de l'expérience américaine. Ainsi, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), dans son avis du 5 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. La vaccination contre la varicelle est recommandée :

- **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 adolescents de 12 à 18 ans** n'ayant pas d'antécédents cliniques de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;
- **pour 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 pratiqué 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 ;
- **pour 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 ;

- **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, néonatologie, 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.

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.

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).

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'autorisation de mise sur le marché (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 ;
- 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.

Précautions d'emploi

La prise de salicylés doit être évitée dans les six semaines suivant la vaccination, des cas de syndrome de Reye ayant été rapportés à la suite de la prise de salicylés lors d'une varicelle naturelle.

La vaccination doit être reportée d'au moins trois mois après une transfusion sanguine ou plasmatique, ou l'administration d'immunoglobulines humaines normales ou d'immunoglobulines spécifiques de la varicelle.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique (commission spécialisée Sécurité sanitaire) du 5 juillet 2007 relatif aux recommandations de vaccination contre la varicelle.**
  En ligne : http://www.hcsp.fr/hcspi/docspdf/avisrapports/hcsp045a20070705_Varicelle.pdf
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.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 (11) : 919-923.

- 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.
  En ligne : http://aapredbook.aappublications.org/news/Varicella-040907.pdf
- Bonmarin I., Ndiaye B., Seringe E., Lévy-Bruhl D.
  Épidémiologie de la varicelle en France.
  Bull Epidemiol Hebd 2005 ; (8) : p 30-32.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh_08_2005.pdf
- Chaves S.S., Gargiullo P., Zhang J.X., Civen R., Guris D., Mascola L., *et al*.
  Loss of vaccine-induced immunity to varicella over time.
  N Engl J Med 2007 ; 356 (11): p. 1121-1129.
- Cristofani L.M., Weinberg A., Peixoto V., Boas L.S., Marques H.H., Maluf Junior P.T., *et al*.
  Administration of live attenuated varicella vaccine to children with cancer before starting chemotherapy.
  Vaccine 1991 ; 9 (12) : p. 873-876.
- Denis F., Bonmarin I., Lévy-Bruhl D.
  La vaccination contre la varicelle.
  Rev Prat 2004 ; (18) : p. 1181-1184.
- Lévy-Bruhl D.
  Faut-il vacciner les nourrissons contre la varicelle ? De la difficulté de la décision vaccinale.
  Bull Epidemiol Hebd 2005 ; (8) : p. 29.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2005/08/beh_08_2005.pdf
- Seward J.F., Watson B.M., Peterson C.L., Mascola L., Pelosi J.W., Zhang J.X., *et al*.
  Varicella disease after introduction of varicella vaccine in the United States, 1995-2000.
  JAMA 2002 ; 287 (5) : p. 606-611.
- Takahaski M., Otsuka T., Okuno Y., Asano Y., Yazaki T.
  Live vaccine used to prevent the spread of varicella in children in hospital.
  Lancet 1974 ; 2 (7892) : p. 1288-1290.
- Tsolia M., Gershon A.A., Steinberg S.P., Gelb L.
  Live attenuated varicella vaccine: evidence that the virus is attenuated and the importance of skin lesions in transmission of varicella-zoster virus. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Varicella Vaccine Collaborative Study Group.
  J Pediatr 1990 ; 116 (2) : p. 184-189.
- Whitley R.J.
  Changing dynamics of varicella-zoster virus infections in the 21st century: the impact of vaccination.
  J Infect Dis 2005 ; 191 (12) : p. 1999-2001.
- Yih W.K., Brooks D.R., Lett S.M., Jumaan A.O., Zhang Z., Clements K.M., *et al*.
  The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella coverage, 1998-2003.
  BMC Public Health 2005 ; 5 : p. 68.

Vaccination contre le zona

Le zona est une dermatose virale fréquente, due au virus varicelle-zona, de la famille des herpès-virus. Le problème essentiel est, avec les douleurs aiguës associées au zona, 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 évaluait 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, en 2004, on a dénombré 555 000 cas de zona par an, 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 en France est réalisée depuis 2004 par le réseau Sentinelles de l'Inserm dont les médecins-vigies comptabilisent les premières consultations pour zona en phase aiguë. L'incidence de ces consultations est de 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 [IC 95 % : 0,8-3,1], de 5,6 pour 1 000 de 50 à 69 ans [IC 95 % : 2,0-9,2] et de 10,7 pour 1 000 chez les plus de 69 ans [IC 95 % : 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 nombre 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 récidive du zona est de 1 % hors traitement.

VACCINATION

Caractéristiques du vaccin

Le vaccin ayant une AMM en France est le vaccin Zostavax®. 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. Le vaccin est administré par voie sous-cutanée.

Sa 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 s'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.

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 % [IC 95 % : 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 % (IC 95 % : 44-58)]. Cet effet est moindre chez les sujets âgés de plus de 70 ans (38 % [IC 95 % : 25-48]) que chez les sujets âgés de plus de 60 ans (64 % [IC 95 % : 56-71]).

Dans le groupe vacciné, le risque de développer des DPZ après un zona était de 9 % (27/135) *versus* 13 % dans le groupe placebo (80/642). Cette diminution était plus importante pour les sujets de plus de 70 ans, chez qui le risque de développer des DPZ à la suite d'un zona a été réduit à 10 % dans le groupe vacciné contre 19 % dans le groupe placebo. Les DPZ étaient définies comme la persistance ou la réapparition après quatre-vingt-dix jours de douleurs d'une intensité supérieure à 3 sur une échelle allant de 1 à 10 ; elles ont été significativement réduites 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.

La nécessité d'une revaccination et le délai éventuel pour revacciner par Zostavax® n'ont pas encore été déterminés.

Politique vaccinale, recommandations

Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF) (avis du 22 septembre et du 5 décembre 2006) n'a pas recommandé, en 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 antiviraux 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 bénins et transitoires les plus fréquemment rapportés dans la semaine suivant la vaccination concernent des réactions au site d'injection telles que douleur, érythème, œdème (>10 %), prurit et céphalées (1 à 10 %). 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.

Des réactions allergiques graves 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.

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.

Liens entre varicelle et zona

Aux États-Unis, depuis la vaccination contre la varicelle, on observe une réduction de 85 % de cette maladie 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 Massachussetts, 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.*).

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **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).**
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf
- **EMA. European Public Assessment Report (EPAR). 2006.**
  En ligne : http://www.ema.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/zostavax/zostavax.htm
- Chidiac C., Bruxelle J., Daures J.-P., Hoang-Xuan T.H., Morel P., Lepiege A., *et al*.
  Characteristics of patients with herpes zoster on presentation to practitioners in France.
  Clin Infect Dis 2001 ; 33 (1) : p. 62-69.
- Dvorkin R.H., Porteroy R.K.
  Pain and its persistence in herpes zoster.
  Pain 1996 ; 67 (2-3) : 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 (7264) : p. 794-796.
- 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 (5) : p. 317-325.
- Oxman M.N., Levin M.S., Johnson G.R., Schmader K., Straus S.E., Gold L.D., *et al*.
  A vaccine to prevent herpes zoster and post herpetic neuralgia in older adults.
  N Engl J Med 2005 ; 352 (22) : p. 2271-2284.
- Tyring S.K., Beutner K.R., Tucker B.A., Anderson W.C., Crooks R.J.
  Antiviral therapy for herpes zoster: randomized controlled trial of valacyclovir and famciclovir therapy in immunocompetent patients 50 years and older.
  Arch Fam Med 2000 ; 9 (9) : p. 863-869.

- Whitley R.J., Weiss H.L., Soong S.J., Gnann J.W.
  Herpes zoster: risk categories for persistent pain.
  J Infect Dis 1999 ; 179 (1) : p. 9-15.

- Yih W.K., Brooks D.R., Lett S.M., Jumaan A.O., Zhang Z., Clements K.M., *et al*.
  The incidence of varicella and herpes zoster in Massachusetts as measured by the Behavioral Risk Factor Surveillance System (BRFSS) during a period of increasing varicella vaccine coverage, 1998-2003.
  BMC Public Health 2005 ; 5 : 68.

Vaccination de populations spécifiques

Dans ce chapitre, sont traités quatre types de situations pour lesquelles la conduite à tenir est spécifique : la vaccination des femmes enceintes, la vaccination des personnes allergiques, la vaccination des personnes immunodéprimées et la vaccination des prématurés.

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, comme le vaccin poliomyélitique injectable et l'anatoxine tétanique, les données cliniques concernant la toxicité embryofœtale sont rassurantes. 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 contre-indiqués en cours de grossesse (rubéole, rougeole, oreillons, varicelle, fièvre jaune, tuberculose, etc.). Toutefois une vaccination contre la fièvre jaune est justifiée en cours de grossesse en cas de séjour en zone d'endémie.

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 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. **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 fœtale ni d'augmentation de l'incidence des malformations.

- *Pour les autres vaccins non vivants* (vaccin contre l'hépatite A et l'hépatite B, la leptospirose, les méningocoques, 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.

EN RÉSUMÉ

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 déconseillée), 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, faite par mégarde chez une femme enceinte avec les vaccins actuellement disponibles, ne justifie pas d'interrompre la grossesse.

VACCINATION DES PERSONNES ALLERGIQUES

La vaccination des personnes 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 personnes 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, imposent 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 inconvénient : la personne allergique est plus qu'une autre sensible à certaines infections.

La connaissance de la composition des vaccins permet de lever certaines des appréhensions. Le **tableau I** rappelle les constituants pouvant être responsables d'allergies. 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 48e et la 96e heure. Aucun vaccin ne contient de pénicilline.

TABLEAU I

Vaccination des personnes 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

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 par injection intradermique de 0,02 ml d'une solution de vaccin au 1/1 000e. Une réaction négative est suivie d'injections sous-cutanées successives de solutions de vaccin à concentration croissante jusqu'à la dose entière. Ces épreuves doivent être pratiquées par des équipes entraînées, avec une voie veineuse en place.

À 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 chez la personne à vacciner.

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 en raison du risque de survenue de maladie infectieuse vaccinale.

Malgré l'accent mis sur les précautions d'emploi, les contre-indications et l'efficacité suboptimale 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 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 peut être proposé quatre à six semaines après la vaccination.

Après l'arrêt d'un traitement immunosuppresseur, la réponse immunitaire redevient 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.

Les vaccinations contre les infections invasives à pneumocoque, à méningocoques et à Hib avant l'âge de 5 ans sont fortement recommandées.

LES 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 de défaut d'adhésion des neutrophiles.

LES 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 et lorsqu'elle est disponible en routine, une sérologie vaccinale réalisée quatre semaines après un rappel vaccinal est utile. Il est habituel d'attendre un délai minimal 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 *tumor necrosis factor* alpha (TNF-alpha ou facteur de nécrose tumorale), radiothérapie, maladie sous-jacente à composante immunologique, le délai à respecter avant de reprendre les vaccinations peut être supérieur à trois mois.

Les traitements à base de corticoïdes peuvent causer une immunosuppression variable selon la dose et la durée du traitement.

L'expérience montre que, lors de l'administration de doses ≥ 2 mg/kg par jour de prednisone, ou équivalant 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 équivalant 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 équivalant 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 systémiques ne doivent pas recevoir de vaccins viraux vivants.

LES 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, varicelle, grippe notamment). Elles sont également à risque plus élevé d'autres infections et de leurs complications (virus de l'hépatite B et de l'hépatite A, papillomavirus).

Pour la majorité des autres maladies à prévention vaccinale, 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 lymphocytes T CD4 est inférieur à 500/mm³, et *a fortiori* à 200/mm³, et/ou que la charge virale VIH est détectable. La durée de la protection peut être plus courte que dans la population générale ;
- la vaccination pourrait entraîner une augmentation transitoire de la charge virale, qui est sans conséquence clinique péjorative ;

■ les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués, comme dans toutes les situations de déficit de l'immunité cellulaire, sauf dans certaines situations si les lymphocytes CD4 sont supérieurs à 200/mm³ **[tableau II]**.

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	Peut être pratiquée dans les mêmes indications et avec le même vaccin
Contre la fièvre jaune	Indispensable en cas de séjour en zone exposée	Contre-indiquée chez les patients ayant des CD4 < 200/mm³
Contre la grippe	Annuelle au-delà de 65 ans ou personnes à risque	Recommandée chez tous les patients
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. Vérifier les taux d'Ac anti-VHA après vaccination
Contre l'hépatite B	Selon le risque	Recommandée pour tous les patients n'ayant aucun marqueur sérologique du VHB, avec contrôle du taux d'anti-corps anti-HBs après vaccination et surveillance annuelle
Contre les infections à méningocoques A et C	En cas de séjour en zone endémique	Peut être pratiquée dans les mêmes indications et avec le même vaccin
Contre la poliomyélite (vaccin inactivé)	Rappel tous les dix ans	Peut être pratiquée dans les mêmes indications et avec le même vaccin
Contre les infections à pneumocoque (23 valences)	Splénectomisés, insuffisants cardio-respiratoires, etc.	Vaccination recommandée notamment chez les patients qui présentent des facteurs de risque
Contre la rougeole, les oreillons, la rubéole	Deux doses pour les personnes nées depuis 1980	Recommandée chez les patients ayant une sérologie négative. Deux doses. Contre-indiquée si CD4 < 200/mm³
Contre la rubéole	Femmes non immunisées jusqu'à 45 ans	Absence de données chez l'adulte. Contre-indiquée si CD4 < 200/mm³
Contre le tétanos	Rappel tous les dix ans	Peut être pratiquée dans les mêmes indications et avec le même vaccin
Contre la varicelle	*Voir Recommandations particulières, Calendrier vaccinal*	Absence de données chez l'adulte. Contre-indiquée si CD4 < 200/mm³

D'après Yéni P. (dir.) *Rapport 2010 : Prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts*. Paris : La Documentation française, 2010 : 418 p.

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

■ **Les enfants infectés par le VIH** sont vaccinés selon le calendrier habituel, à l'exception du BCG qui reste contre-indiqué. Les vaccins vivants atténués

antirougeole, rubéole, oreillons et varicelle sont contre-indiqués seulement en cas de déficit immunitaire sévère.

L'incidence importante des infections à pneumocoque justifie la recommandation d'une vaccination systématique avec le vaccin antipneumococcique conjugué à 13 valences Prevenar 13®. Pour les nourrissons, trois injections de vaccin antipneumococcique conjugué, avec rappel à 1 an puis un vaccin antipneumococcique polysaccharidique 23-valent à 2 ans sont recommandés. Entre 2 et 5 ans, les enfants non vaccinés (notamment les enfants issus de pays sans programme de vaccination antipneumocoque) recevront deux doses de vaccins antipneumococciques conjugués à 13 valences puis au moins deux mois après un vaccin antipneumococcique polysaccharidique. Au-delà de 5 ans, seul le vaccin antipneumococcique polysaccharidique est proposé. Dans tous les cas un rappel du vaccin antipneumococcique polysaccharidique sera effectué tous les cinq ans. La vaccination méningococcique C et contre la grippe (à partir de l'âge de 6 mois) sont également recommandées.

Le vaccin contre les infections à papillomavirus doit être administré aux jeunes filles selon les recommandations accompagnant l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

- **Pour les enfants nés de mère infectée,** le calendrier vaccinal en vigueur doit être appliqué sans délai, excepté pour le BCG et les vaccins viraux vivants. Le BCG doit être décalé après le diagnostic de non-contamination. L'absence de transmission mère-enfant peut être affirmée après deux examens *polymerase chain réaction* (PCR), ou en français réaction en chaîne par polymérase, négatifs dont un au moins un mois après l'arrêt du traitement prophylactique de l'enfant, quelle que soit la durée effective du traitement.

– 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.

Pour les vaccins viraux vivants, il faut également attendre la négativation de la sérologie. 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 à condition que les lymphocytes CD4 soient > 200/mm³.

VACCINATION DES PRÉMATURÉS

La prématurité se définit par une durée de gestation inférieure à 37 semaines (comptées à partir du premier jour des dernières règles). 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, grippe, rougeole, hépatite B. La vaccination de routine doit débuter à 2 mois d'âge chronologique, quel que soit le degré initial de prématurité.

La vaccination est-elle aussi efficace et bien tolérée chez le prématuré que chez le nouveau-né à terme ?

Le prématuré a une compétence immunitaire inférieure à celle du nouveau-né à terme, mais il est capable de répondre aux vaccins dès l'âge de 8 semaines.

- La réponse en anticorps aux vaccins **diphtérique, tétanique, coquelucheux, Hib, poliomyélitique injectable et pneumocoque conjugué** est un peu plus faible en intensité mais suffisante pour assurer une protection équivalente à celle obtenue chez les nourrissons nés à terme.
- **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). Le prématuré est exposé à un risque spécifique d'apnée et/ou de bradycardie pendant quarante-huit heures lors de la première vaccination par un vaccin combiné contenant la valence coquelucheuse. Ce risque est particulièrement identifié (8 % à 50 %) chez les nourrissons nés avant 33 semaines d'aménorrhée, de poids de naissance inférieur à 1 500 g, ayant eu des antécédents d'apnée, d'oxygénodépendance ou de bronchodysplasie pendant la période postnatale. Ce risque disparaît au-delà de soixante à soixante-dix jours de vie.

Chez le prématuré qui présente ces facteurs de risque, il est donc recommandé d'administrer la première dose de vaccin DTCaPHib avant sa sortie de l'hôpital (le cas échéant, de le réhospitaliser) et de le garder sous monitoring cardio-respiratoire pendant les quarante-huit heures qui suivent. En cas d'apnée ou de bradycardie lors de la première vaccination, une récidive est possible lors de la deuxième injection (18 %).

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 (AgHBs 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 13-valent est indiquée chez le prématuré. Ce vaccin s'est substitué au vaccin 7-valent comme chez les autres nourrissons. Le schéma vaccinal du prématuré comprend une primovaccination renforcée à trois doses de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent à un mois d'intervalle en commençant à l'âge de 2 mois, suivies d'un rappel entre 12 et 15 mois.
- La vaccination du prématuré contre **la grippe saisonnière** 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 recommandée pour l'entourage familial direct d'un nourrisson de moins de 6 mois né prématurément, notamment en cas de séquelles à type de broncho-dysplasie, de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'affection longue durée. La vaccination contre la grippe est recommandée chez le nourrisson de plus de 6 mois, dès lors qu'il appartient à un des groupes définis comme à risque de grippe grave (*voir Calendrier des vaccinations*)[1]. Le prématuré est particulièrement concerné par cette indication lorsqu'il souffre de séquelles respiratoires secondaires à sa prématurité (dysplasie bronchopulmonaire).

---

1. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf [dernière consultation le 20/7/2011].

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

Vaccinations des femmes enceintes

- **Décret n° 96-364 du 30 avril 1996 relatif à la protection des travailleuses enceintes ou allaitant contre les risques chimiques, biologiques et physiques.**
Journal officiel, 2 mai 1996 : p. 6613.

Vaccinations des personnes allergiques

- American Academy of Pediatrics.
Hypersensitivity reactions after immunization.
In : Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S., eds. Red Book. *2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*.
28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : p. 47-51.
- American Academy of Pediatrics.
Treatment of Anaphylactic Reactions.
In : Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S., eds. Red Book. *2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*.
28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : p. 65.

Vaccinations des personnes immunodéprimées

- American Academy of Pediatrics.
Immunocompromised children.
In : Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. eds. Red Book. *2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*.
28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : p. 72.
- Cohen R., Guérin N., Gaudelus J.
Vaccinations et maladies sous-jacentes.
In : Gaudelus J. (coord.) *Vaccinologie*. Paris : Doin, coll. Progrès en Pédiatrie, 2008 : p. 406-420.

- Gaudelus J.
  Vaccinations des enfants à risque.
  Le Pédiatre 2000 ; 36 (181) : p. 20-26.

- Meyer O.
  Faut-il vacciner les patients atteints de maladies auto-immunes ?
  La Revue du praticien 2004 ; 54 (15) : p. 1631-1634.

- Yéni P. dir.
  Rapport 2010 : prise en charge médicale des personnes infectées par le VIH. Recommandations du groupe d'experts.
  Paris : La Documentation française, 2010 : 418 p.
  En ligne : http://www.sante-jeunesse-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_2010_sur_la_prise_en_charge_medicale_des_personnes_infectees_par_le_VIH_sous_la_direction_du_Pr-_Patrick_Yeni.pdf

Vaccinations des prématurés

- American Academy of Pediatrics.
  Immunization in special clinical circumstances: preterm and low birth weight infants.
  In : Pickering L.K., Baker C.J., Kimberlin D.W., Long S.S. eds. Red Book. *2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*.
  28th ed. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics ; 2009 : p. 65.

- Floret D., Salle B. L., Claris O.
  Faut-il vacciner les prématurés ?
  Congrès réunion de la filiale de cardiologie pédiatrique n° 9, Paris, janvier 1999.
  Arch Pediatr 1999 ; 6 (6) : p. 607-609.

- Gaudelus J., Lachassinne E.
  Vaccination du prématuré.
  In : Gaudelus J. coord. *Vaccinologie.* Paris : Doin, coll. Progrès en Pédiatrie, 2008 : p. 421-431.

- Saliou P., Ajjan N., Guérin N.
  Efficacité et tolérance des vaccinations chez les prématurés.
  Arch Pediatr 2002 ; 9 (6) : p. 629-637.

- Siegrist C.A.
  Quand et comment vacciner les anciens prématurés ?
  Médecine et enfance 2000 ; 20 (4) : p. 247-250.

Vaccination des voyageurs

Les voyages dans les pays tropicaux et/ou à bas niveau d'hygiène sont de plus en plus fréquents, exposant le voyageur à des risques sanitaires dont un certain nombre peuvent être prévenus par une vaccination. L'établissement d'un programme de vaccination pour le voyageur est complexe, car il doit prendre en compte la situation épidémiologique, souvent variable dans le pays de destination, les conditions du séjour et les caractéristiques propres du voyageur. Il est cependant possible de donner quelques règles générales.

Les 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 spécialisée Maladies transmissibles du Haut Conseil de la santé publique (arrêté du 1er février 2011 relatif au CMVI et arrêté du 17 juin 2011 portant nomination au CMVI[1]). Les recommandations en matière de vaccination ont été publiées dans le *Bull Epidemiol Hebd* n° 18-19 du 17 mai 2011, avec les autres recommandations sanitaires pour les voyageurs.

Parmi les enquêtes permettant d'apprécier le statut vaccinal des voyageurs, une étude prospective de la couverture vaccinale a été réalisée par le Groupe d'études épidémiologiques et prophylactiques chez 5 355 voyageurs au départ de Paris vers trois destinations tropicales — Cameroun, Sénégal et Guyane française. Elle a montré que seulement 6,9 % des sujets interrogés étaient correctement vaccinés pour leur voyage (Fisch *et al.*, 1994).

Par ailleurs, une enquête sérologique multicentrique a été réalisée par la Société française de médecine des voyages (SFMV), dans sept centres de vaccination antiamarile ; elle portait sur le statut immunitaire de 790 voyageurs venus se faire vacciner avant leur départ. Cette étude a révélé un taux de protection insuffisant

1. *BO* Santé, protection sociale, solidarité du 15 août 2011 ; n° 7 : p. 306.

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 étaient 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 étaient inférieurs à 12 % pour l'hépatite B. Elle a en outre montré qu'il était 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 qu'il n'y avait pas de danger à vacciner un sujet déjà porteur d'anticorps (Picot *et al.*, 1995).

Avant de décrire les critères de décision, il faut noter que les seuls vaccins exigibles actuellement pour l'entrée dans les pays sont le vaccin amaril et le vaccin contre les infections invasives à 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 vise à protéger la population du pays visité contre un risque infectieux venant de l'extérieur et non la santé individuelle du 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 son âge et son statut vaccinal antérieur.

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

LES 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, la poliomyélite et la rougeole.
- 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 :

– la rougeole : première dose à partir de 9 mois avec un vaccin triple rougeole-oreillons-rubéole, suivie d'une revaccination à 12-15 mois. Une dose de vaccin rougeoleux monovalent sera administrée dès 6 mois aux enfants qui se rendent dans des pays de forte endémicité ; ces derniers devront alors recevoir ultérieurement les deux doses de vaccin trivalent, conformément au calendrier vaccinal ;

– le BCG dès le premier mois en cas de séjour de plus d'un mois en région endémique ;
– l'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.
(voir carte chapitre Vaccination contre la fièvre jaune.)

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 dans des circonstances épidémiologiques particulières, notamment en cas d'épidémie ou de séjour en zone rurale ou forestière, dans une région endémique).

Réservée par la direction générale de la Santé aux centres habilités, qui délivrent un carnet de vaccination international *(voir liste en Annexe 6)*.

■ Séjour prolongé en zone rurale à la saison des pluies en Asie du Sud ou de l'Est.
(voir carte chapitre Vaccination contre l'encéphalite japonaise.)

Encéphalite japonaise : deux injections à J0 et J28, la seconde au moins dix jours avant le départ.

En attendant le résultat des études en cours chez l'enfant, ce vaccin est pour le moment réservé aux personnes de 18 ans et plus ; il est disponible uniquement dans les centres de vaccinations internationales.

■ Séjour en zone rurale ou en forêt, dans une région endémique (Europe centrale, orientale, septentrionale, Sibérie, nord de la Chine, nord du Japon) du printemps à l'automne.
(voir carte chapitre Vaccination contre l'encéphalite à tiques)

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 cinq ans suivant la troisième dose (trois ans pour les voyageurs âgés de plus de 60 ans).

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.
(voir carte chapitre Vaccination contre les infections invasives à méningocoque.)

Infections invasives à méningocoques : la vaccination, avec le vaccin méningococcique A, C, Y, W135, de préférence conjugué est recommandée :
– aux voyageurs âgés de 11 ans et plus, en cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe W135 ou Y (avant 11 ans, utiliser le vaccin polyosidique) ;
– aux personnes se rendant dans une zone d'endémie pour y exercer une activité dans le secteur de la santé ou auprès des réfugiés, quelle que soit la saison.

Ce vaccin est par ailleurs obligatoire pour les personnes se rendant en pèlerinage à La Mecque (Hadj et Umrah). Le vaccin méningococcique A + C ne satisfait pas à cette obligation.

En cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe A, le vaccin méningococcique A + C pourra être utilisé pour les voyageurs âgés de 6 mois et plus.

En cas d'épidémie due au méningocoque de sérogroupe C, le vaccin méningococcique C conjugué pourra être utilisé pour les voyageurs âgés de 2 mois et plus.

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. Cette seconde dose peut être administrée jusqu'à trente-six mois ou cinq ans après la première injection, selon la spécialité.

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.

■ 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 *(voir liste des centres et antennes de vaccination antirabique en Annexe 7)*.

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 :** la vaccination n'est généralement pas justifiée chez les voyageurs pour lesquels le respect des mesures d'hygiène (hygiène alimentaire, lavage des mains) reste la meilleure des préventions. Elle n'est recommandée que pour les professionnels de santé allant travailler dans des camps de réfugiés, ou les personnes devant s'occuper de malades, lors d'une épidémie.

Le vaccin cholérique est actuellement réservé aux centres de vaccinations internationales.

Il est administré *per os* : 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 bonne occasion de remettre à jour le calendrier vaccinal de base ; en outre, certaines vaccinations recommandées habituellement en France sont souvent plus nécessaires encore lorsqu'on se rend dans un pays en développement. Il convient de ne pas s'en tenir aux seules obligations administratives, qui sont destinées à éviter l'importation d'une maladie infectieuse dans un pays où elle n'existe pas, et non à protéger le voyageur.

Il est souhaitable de disposer du temps nécessaire pour pouvoir réaliser la totalité du programme vaccinal établi : un mois avant le départ est un délai raisonnable. Enfin, le point le plus important à souligner est que ce programme vaccinal doit tenir compte du voyageur lui-même, du type de voyage (conditions, durée, etc.) et des conditions épidémiologiques du pays de destination.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Avis du Haut Conseil de la santé publique du 24 avril 2009 relatif à la recommandation pour la vaccination contre l'encéphalite japonaise.**
En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapport/hcspa20090424_vaccEnceJap.pdf

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19.pdf

- Fisch A., Prazuck T., Hugon-Coly F., Clerel M., Hornez T., Lafaix C.
Étude prospective de la couverture vaccinale de 5 355 voyageurs tropicaux au départ de Paris.
Bull Epidemiol Hebd 1994 ; (22) : p. 98-99.
En ligne : http://invs.sante.fr/beh/1994/22/beh_22_1994.pdf

- Picot N., Olive F., Marchou B., Tardy J.-C., Aymard M., les membres de la Société française de médecine des voyages.
Statut immunitaire du voyageur adulte avant son départ : résultats d'une enquête séroépidémiologique multicentrique
Méd Mal Infect 1995 ; 25 (11) : p. 1137-1141.

Calendriers vaccinaux dans le monde

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) recommande le calendrier de vaccination suivant **[tableau I]** pour les enfants.

Ce schéma minimum de vaccination est adopté par tous les pays en développement et le détail par pays, actualisé tous les six mois est disponible sur le site de l'OMS[1]. De plus, ce site donne des informations sur l'incidence des maladies évitables par vaccination, les chiffres les plus récents de couverture vaccinale et de nombreux autres renseignements utiles.

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 OMS[1] et Euvac[2] consultés en mars 2011, en précisant que, comme en France, ces calendriers font l'objet de modifications fréquentes **[tableau II]**.

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.

1. En ligne : http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm
2. En ligne : http://ecdc.europa.eu/en/activities/surveillance/euvac/schedules/Pages/schedules.aspx (dernière consultation le 16 /09/2011)

TABLEAU II

Calendriers de vaccination des enfants, pratiqués dans certains pays industrialisés

Pays	BCG	DT	Coquelucheux acellulaire	Poliomyélitique inactivé	Rougeole-Oreillons-Rubéole
Allemagne[2, 4, 6]		2, 3, 4, 11-14 mois, 5-6, 9-17 ans[1], puis tous les dix ans[1]	2, 3, 4, 11-14 mois, 5-6, 9-17 ans	2, 3, 4, 11-14 mois, 9-17 ans	11-14, 15-23 mois
Autriche[4, 5, 6]		3, 4, 5, 16-18 mois, 6-7, 14 ans	3, 4, 5, 16-18 mois	3, 4, 5, 16-18 mois, 7, 14 ans	12 mois, 2e un mois après
Belgique[2, 4, 5]		8, 12, 16 semaines, 15 mois 5-7ans, 14-16 ans[1]	8, 12, 16 semaines, 15 mois 5-7 ans	8, 12, 16 semaines, 15 mois, 5-7 ans	12 mois, 10-13 ans
Danemark[4]		3, 5, 12 mois, 5 ans[1]	3, 5, 12 mois 5 ans	3, 5, 12 mois, 5 ans	15 mois, 4 ans
Espagne[2, 4, 6]		2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6, 14-16 ans[1], puis tous les dix ans[1]	2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6 ans	2, 4, 6, 15-18 mois	12-15 mois, 3-6 ans
Finlande[5]	Naissance (enfants à risque)	3, 5, 12 mois, 4-6, 11-13 ans[1], puis tous les dix ans[1]	3, 5, 12 mois, 6, 11-13, 14-15 ans	3, 5, 12 mois, 4-6 ans	14-18 mois, 6 ans
France[2, 4]	Naissance (enfants à risque)	2, 3, 4, 16-18 mois, 6, 11, 16-18 ans[1], puis tous les dix ans[1]	2, 3, 4, 16-18 mois, 11 ans	2, 3, 4, 16-18 mois, 6, 11, 16-18 ans, tous les dix ans	12, < 24 mois
Grèce[2, 4, 6]	6 ans	2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6, 11-12 ans[1]	2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6 ,11-12 ans	2, 4, 6- 18 mois, 4-6 ans	12-15 mois, 4-6 ans
Irlande[2]	Naissance-1 mois	2, 4, 6 mois, 4-5, 11-14 ans[1]	2, 4, 6 mois, 4-5 ans	2, 4, 6 mois, 4-5 ans	12 mois, 4-5 ans
Italie[2, 4]		3, 5, 11-12 mois, 5-6 ans, 11-15 ans[1]	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois, 5-6 ans	12-15 mois, 5-12 ans
Luxembourg[2, 4]		2, 3, 4, 13 mois, 5-6, 15-16 ans[1], puis tous les dix ans[1]	2, 3, 4, 13 mois	2, 3, 4, 13 mois, 5-6 ans, 15-16 ans	15-18 mois, 5-6 ans
Pays-Bas[2, 4, 5]		2, 3, 4, 11 mois, 4, 9 ans	2, 3, 4, 11 mois, 4 ans	2, 3, 4, 11 mois, 4, 9 ans	14 mois, 9 ans
Portugal[2, 4]	Naissance	2, 4, 6, 18 mois, 5-6, 10-13 ans[1], puis tous les dix ans[1]	2, 4, 6, 18 mois, 5-6 ans	2, 4, 6 mois, 5-6 ans	15 mois, 5-6 ans
Royaume-Uni[2, 4]	Naissance (enfants à risque)	2, 3, 4 mois, 3-5, 13-18 ans[1]	2, 3, 4 mois, 3-5 ans	2, 3, 4 mois, 3-5 ans, 13-18 ans	13 mois, 3-5 ans
Suède[4]	Naissance-6 mois (enfants à risque)	3, 5, 12 mois, 5-6 ans, 14-16 ans[1]	3, 5, 12 mois, 5-6 ans	3, 5, 12 mois, 5-6 ans	18 mois, 6-8 ans
Suisse[2, 4, 6]	Naissance (enfants à risque)	2, 4, 6, 15-24 mois, 4-7, 11-15 ans[1]	2, 4, 6, 15-24 mois, 4-7 ans	2, 4, 6, 15-24 mois, 4-6 ans	12, 15-24 mois
États-Unis[2, 4, 5, 6]		2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6, 11-12 ans[1]	2, 4, 6, 15-18 mois, 4-6 ans, 11-12 ans	2, 4, 6-18 mois, 4-6 ans	12, 15 mois 4-6 ans
Canada[2, 4, 6]		2, 4, 6, 18 mois, 4-6, 14-16 ans[1]	2, 4, 6, 18 mois, 4-6 ans, 14-16 ans	2, 4, 6, 18 mois, 4-6 ans	12, 18 mois ou 4-6 ans

1. De préférence dT, c'est-à-dire sous-dosé en anatoxine diphtérique.
2. Une vaccination avec le **vaccin méningococcique C conjugué** est proposée avec une ou plusieurs doses selon l'âge de début.
3. À la naissance ou à l'adolescence, selon la politique provinciale.
4. La **vaccination contre les infections à papillomavirus humains** est recommandée pour les filles avec trois doses.
5. La vaccination contre **les infections à rotavirus** est recommandée avec deux ou trois doses selon le vaccin utilisé.
6. La **vaccination contre la varicelle** est recommandée avec une ou deux doses selon la politique nationale.

	Haemophilus influenzae b	Hépatite B	Pneumo conjugué	Méningo C conjugué	Papillomavirus humains	Infections à rotavirus	Varicelle
	2, 3, 4, 11-14 mois	2, 3, 4, 11-14 mois (à risque)	2, 3, 4, 11-14 mois	11-23 mois	12 à 17 ans		11-14 mois et 15-23 mois
	3, 4, 5 11-24 mois	3, 4, 5 mois, 11-24 mois Rattrapage 12-13 ans	2, 4, 6, 11-24 mois		9 ans	7 semaines à 6 mois	
	2, 3, 4, 15 mois	8, 12, 16 semaines, 15 mois[3] 10-13 ans[3]	8, 16 semaines, 12 mois	15 mois	10 à 13 ans	8, 12, 16 semaines	
	3, 5, 12 mois		3, 5, 12 mois		12 ans		
	2, 4, 6, 15-18 mois	0, 1-2, 6 mois[3] 2,4, 6 mois[3]	2, 4, 6, 15-18 mois (à risque)	2, 6, 15-18 mois	11 à 14 ans		10 et 14 ans
	3, 5, 12 mois	À risque	À risque			2, 3, 5 mois	
	2, 3, 4, 16-18 mois	2, 4, 12 mois Rattrapage 15 ans	2, 4, 12 mois	12-24 mois	14 ans		
	2, 4, 6, 12-15 mois	0-2, 2-4, 6-18 mois	2, 4, 6, 12-18 mois	2, 4, 15-18 mois	12 à 15 ans		12-18 mois et 4-6 ans
	2, 4, 6 mois, 13 mois	3 doses (0-1-6 mois) si à risque	2, 6, 12 mois	4, 6, et 13 mois			
	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois	3, 5, 11-12 mois	12 ans		
	2-3, 3-5,4-6, 11-12 mois	2-3, 3-4, 11-12 mois Rattrapage 12 ans	2, 3, 4, 12 mois	>13 mois	12 à 18 ans		
	3, 4, 5, 11 mois	0, 1, 6 mois (enfants à risque)	2, 3, 4, 11 mois	14 mois	12 à 18 ans	2, 3 mois	
	2, 4, 6, 18 mois	0, 2, 6 mois Rattrapage 11-13 ans		3, 5 et 15 mois	13 ans		
	2, 3, 4, 12 mois	0, 1, 2, 6 mois (enfants à risque)	2, 4, 13 mois	3, 4 et 12 mois	12-13 ans et 17-18 ans		
	3, 5, 12 mois	0, 1, 2-6, 6-12 mois (si mère HBs+)	3, 5, 12 mois (à risque)		Au premier contact		
	2, 4, 6, 15-24 mois	11-15 ans ; +6 mois	2, 4, 12 mois	11-15 ans	11 à 14 ans		Après 11 ans
	2, 4, 6, 18 mois	0, 1-2, 6-18 mois	2, 4, 6, ou 2, 4, 12 mois	11-12 ans	Entre 11 et 12 ans	2, 4 et 6 mois ou 2 et 4 mois	12-18 mois et 4-6 ans
	2, 4, 6, 18 mois	0-1-6 mois, ou 9-13 ans[3]	2, 4, 6, 12-15 mois	2, 4, 6 mois	Au premier contact		12 mois

Vaccination des militaires

LA PRATIQUE DES IMMUNISATIONS 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 circonstancielles contre les principales infections tropicales et à transmission féco-orale, en prévision d'un départ en zone d'endémie. En 2011, plus de 10 000 militaires étaient déployés en opération extérieure, essentiellement en Afrique centrale et de l'Ouest, en Asie centrale et au Proche-Orient.

Le calendrier vaccinal est révisé annuellement depuis 2004 sur la base des travaux d'un groupe de travail composé de médecins épidémiologistes, hygiénistes, infectiologues, microbiologistes et médecins des centres médicaux des bases de défense, afin de prendre en compte les risques spécifiques de la collectivité militaire et l'évolution des connaissances en vaccinologie. La mise à jour du calendrier vaccinal dans les armées est diffusée par circulaire ministérielle (CM n° 2202/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 17 décembre 2010 pour le calendrier 2011 **[tableau I]**). Le programme de vaccination des professionnels de santé dans les armées fait l'objet d'une fiche technique spécifique **[tableau II]**. Il inclut les obligations vaccinales auxquelles

TABLEAU I

Calendrier vaccinal 2011 dans les armées (circulaire ministérielle n° 2202/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 17 décembre 2010)

À l'incorporation		Rappels
J0		
Vaccination contre les infections à méningocoques A, C, Y et W135	Elle doit obligatoirement être pratiquée au cours de la 1re semaine. Une seule injection.	Tous les trois à quatre ans[a, b]
Vaccination contre diphtérie, tétanos, poliomyélite +/- coqueluche	En l'absence de preuve écrite de vaccination ou de rappel de plus de dix ans avec un vaccin trivalent diphtérie-tétanos-poliomyélite, ou un vaccin quadrivalent adulte diphtérie-tétanos-poliomyélite-coqueluche (une seule fois chez l'adulte).	dTP tous les dix ans
IDR à la tuberculine	Uniquement pour les personnels de santé.	
Vaccination contre la grippe	Quelle que soit la date de l'incorporation (dans les limites de péremption).	Tous les trois ans[c]
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
J30		
Vaccination contre l'hépatite A	Si utilisation d'un vaccin combiné avec la valence hépatite B, une deuxième injection du vaccin hépatite A sera programmée à J60.	J365
Vaccination contre l'hépatite B (1re injection)	En l'absence de preuve écrite d'une vaccination antérieure bien conduite.	
J60		
Vaccination contre l'hépatite B (2e injection)		J365
Vaccination contre l'hépatite A (2e injection)	Uniquement si la 1re injection a été réalisée avec un vaccin combiné A + B.	J365
Vaccination contre diphtérie, tétanos, poliomyélite (2e injection)	Si aucun document ne permet de faire la preuve d'une vaccination antérieure correcte.	Tous les dix ans
Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole	Pour toute personne née depuis 1980 non vaccinée (prévoir alors une 2e dose à J90) ou n'ayant reçu qu'une seule dose. Personnel féminin : contraception un mois avant et trois mois après la vaccination.	
J90		
Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons	2e dose en plus de la dose reçue à J60 pour les personnes qui n'avaient jamais été vaccinées avant l'incorporation. Personnel féminin : contraception un mois avant et trois mois après la vaccination.	
J90 ou J180		
Vaccination contre la fièvre typhoïde	Une seule injection.	Tous les trois ans[a]
Vaccination contre la fièvre jaune	Dans une structure agréée.	Tous les dix ans[d]
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.	Aucun
Vaccination contre l'hépatite B	Rappel.	Aucun

a. Uniquement pour les militaires appelés à servir hors du territoire métropolitain ou en opération extérieure.
b. Fréquence des revaccinations par le vaccin polyosidique quadrivalent non conjugué.
c. La vaccination grippale est également réalisée avant un départ outre-mer ou en opération extérieure.
d. Uniquement pour les militaires appelés à servir outre-mer, y compris dans les zones sans risque de fièvre jaune, afin d'assurer la protection vaccinale et l'obligation administrative en cas de départ inopiné vers une zone d'endémie amarile.

TABLEAU II

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 des professions de santé sont appliquées les vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé visées ci-dessous et les vaccinations réglementaires 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 15 mars 1991, arrêté du 23 août 1991, arrêté du 26 avril 1999.	
Diphtérie-tétanos-poliomyélite	**Rappel tous les dix ans avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique.**
Hépatite B	**Trois injections (schéma J0-J30-J365) et contrôle des anticorps anti-HBs si la primovaccination a été effectuée après l'âge de 13 ans ou de 25 ans, selon la profession.**
Typhoïde	**Une injection puis revaccination tous les trois ans pour les personnels des laboratoires de biologie médicale (techniciens, biologistes médicaux).**
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 tuberculiniques.* (Journal officiel, *29 juillet 2004, n° 174 : p. 13511)*	**Une vaccination par le BCG, même ancienne, est 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 BCG (arrêté du 13 juillet 2004).** **Une IDR à la tuberculine à 5 unités de tuberculine liquide est obligatoire à l'embauche. Le résultat de sa mesure doit être noté, il servira de test de référence. 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 saisonnière	**Schéma triennal et avant départ outre-mer ou opération extérieure.**
Vaccination contre les infections invasives à méningocoques A, C, W135 et Y	**Incorporation, départ outre-mer ou opération extérieure.**
Vaccination contre l'hépatite A	
Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole	
Vaccination contre la typhoïde	**Incorporation, départ outre-mer ou opération extérieure.**
Vaccination contre la coqueluche	
C. VACCINATIONS RECOMMANDÉES DANS LES ARMÉES	
Grippe saisonnière	**Pour les personnels de santé des armées, la vaccination réglementaire contre la grippe saisonnière repose sur le schéma triennal spécifié dans le calendrier vaccinal des armées. Néanmoins, la vaccination annuelle des professionnels de santé des armées est fortement recommandée.**
Varicelle	**Les personnels de santé des armées 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, oncologie, hématologie, maternité-pédiatrie, néonatologie, maladies infectieuses, dermatologie).**

est soumise cette catégorie professionnelle et les vaccinations recommandées au niveau national par le Haut Conseil de la santé publique.

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. En cas de difficulté, le médecin d'unité peut demander l'avis d'un spécialiste hospitalier. 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.

Toute vaccination doit être consignée dans le registre des vaccinations de l'unité, dans le livret médical de la personne vaccinée, voire dans d'autres documents (livret médical réduit, certificat international de vaccination, etc.). Les renseignements transcrits doivent comporter obligatoirement la date de la vaccination, le nom commercial du vaccin, le numéro de lot, le nom et la signature du vaccinateur. Pour le certificat international de vaccination, il est souhaitable d'inscrire également les antigènes contenus dans le vaccin car les noms commerciaux peuvent être différents d'un pays à un autre. Cette inscription est exigée pour les militaires partant dans le cadre de l'Organisation du traité de l'Atlantique nord (Otan) ou de l'Organisation des nations unies (ONU).

LES VACCINATIONS RÉALISÉES À L'INCORPORATION DES MILITAIRES

VACCINATION CONTRE LA DIPHTÉRIE, LE TÉTANOS ET LA POLIOMYÉLITE

Pour assurer une bonne couverture immunitaire, une seule injection de rappel par un vaccin combinant les anatoxines diphtérique (dose réduite) et tétanique ainsi que les trois valences antipoliomyélitiques, est nécessaire et suffisante lors de l'incorporation *(voir également ci-dessous « Vaccination contre la coqueluche »)* si le dernier rappel a eu lieu il y a plus de dix ans. Si aucun document ne permet de faire la preuve d'une vaccination antérieure correcte, une deuxième injection sera pratiquée à J60. La primovaccination est recommandée pour les engagés d'origine étrangère sans preuve documentaire de cette vaccination. Les rappels décennaux contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite sont obligatoires dans les armées, sans limitation liée à l'âge ou aux conditions d'emploi.

VACCINATION CONTRE LA COQUELUCHE

En raison de la recrudescence de la coqueluche chez les adultes et du risque d'exposition à l'agent pathogène *(Bordetella pertussis)* des personnels de santé, la vaccination contre la coqueluche a été introduite dans le calendrier vaccinal des armées en 2008. Un adulte infecté risque de transmettre la maladie à un nourrisson non vacciné, chez lequel la coqueluche peut être mortelle. Par ailleurs, la coqueluche peut entraîner des épidémies dans les collectivités de militaires et mettre en cause leur disponibilité opérationnelle. Il n'existe pas de vaccin coquelucheux monovalent. La vaccination est réalisée avec le vaccin quadrivalent combiné diphtérie-tétanos-coqueluche-poliomyélite (dTcaP) à l'occasion d'un rappel décennal du vaccin dTP dans le cas général, deux ans après un tel rappel pour les professionnels de santé ou les militaires ayant un projet parental, voire un mois après dans une situation de cas groupés en collectivité.

VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUES

Le vaccin polyosidique quadrivalent doit être administré dans les sept jours qui suivent l'incorporation, car les militaires cumulent les facteurs de risque d'une infection invasive à méningocoques durant les premières semaines qui suivent leur arrivée dans la collectivité militaire. La vaccination systématique des militaires à l'incorporation était réalisée jusque début 2011 par un vaccin quadrivalent A, C, Y, W135 non conjugué. Le remplacement de ce vaccin par un vaccin quadrivalent conjugué, plus efficace, est prévu au cours de l'année 2011.

VACCINATION CONTRE LA GRIPPE SAISONNIÈRE

La vaccination contre la grippe saisonnière repose dans les armées françaises sur une stratégie de prévention collective dont l'objectif principal est d'éviter la survenue d'épidémies et donc de maintenir la capacité opérationnelle des forces. La prise en compte de cet objectif et l'existence d'une meilleure immunité postvaccinale contre la grippe chez les adultes jeunes comparativement aux personnes âgées ont justifié l'adoption depuis 1999 d'un schéma triennal. En pratique, la première vaccination grippale est effectuée lors de l'incorporation. Des revaccinations sont ensuite réalisées tous les trois ans à l'occasion de la visite médicale d'aptitude. La vaccination n'est pas limitée à la période à risque (octobre à avril dans l'hémisphère Nord). Cependant, les militaires projetés en opération extérieure ou en mission de courte durée doivent être vaccinés contre la grippe avant le départ avec le vaccin antigrippal de la saison en cours, même s'ils ont été vaccinés contre la grippe saisonnière ou pandémique au cours des deux années précédentes. En cas de pandémie grippale, des dispositions particulières de vaccination sont mises en place par la Direction centrale du service de santé des armées.

VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE (ROR)

La vie en collectivité et le séjour dans des zones épidémiques sont des facteurs favorisant la diffusion de la rougeole dans les armées. Comme pour la population générale, l'administration de deux doses du vaccin trivalent ROR est recommandée depuis 2011 pour tous les militaires nés depuis 1980, quels que soient leurs antécédents vis-à-vis des trois maladies cibles. Pour les militaires nés entre 1965 et 1980 et les professionnels de santé quel que soit leur âge, l'objectif est d'atteindre une dose de vaccin ROR en l'absence de preuve documentée de rougeole. Chez les femmes en âge de procréer, en l'absence de vaccination antérieure contre la rubéole, une dose de vaccin ROR est également recommandée.

VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE JAUNE

La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire pour tous les militaires à l'incorporation. Une contre-indication définitive à la vaccination contre la fièvre jaune entraîne une inaptitude à l'engagement. Pour éviter de vacciner des jeunes incorporés qui ne sont pas exposés au risque de fièvre jaune et de fièvre typhoïde avant la fin de leur formation et qui sont susceptibles de résilier leur contrat pendant la période probatoire, ces deux vaccinations sont désormais effectuées simultanément soit à J90 soit à J180 après l'incorporation, en fonction des contraintes opérationnelles. 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'unité ou les centres médicaux des bases de défense désignés par la Direction centrale du service de santé des armées et habilités par le ministère de la Santé. Depuis 2007, le rappel de la vaccination contre la fièvre jaune est pratiqué uniquement pour les personnels désignés à servir outre-mer ou en opération extérieure.

VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE TYPHOÏDE

La vaccination typhoïdique est réglementaire pour les militaires. La revaccination tous les trois ans est effectuée chez les personnels désignés pour servir outre-mer ou en opération extérieure.

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE A

L'incidence de l'hépatite A a très fortement diminué en France en raison de l'amélioration des conditions d'hygiène. Les militaires sont donc extrêmement vulnérables lorsqu'ils se déplacent à l'étranger dans des zones de forte endémie. Or, la sévérité de la maladie augmente avec l'âge, le risque d'évolution vers une hépatite fulminante étant plus élevé. La sérologie prévaccinale n'est pas nécessaire chez les militaires.

VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

Cette vaccination est obligatoire pour tous les militaires français, qui sont particulièrement exposés à l'hépatite B lorsqu'ils sont déployés en zone de forte endémie. Pour les professionnels de santé des armées, la vaccination contre l'hépatite B est une obligation réglementaire nationale, qui a non seulement pour objectif leur protection mais aussi la prévention de la transmission du virus de l'hépatite B aux patients. Les gendarmes sont considérés comme des professionnels à haut risque d'exposition dans la mesure où ils encourent des morsures ou des accidents d'exposition au sang.

LES AUTRES VACCINATIONS RÉALISÉES DANS LES ARMÉES

En dehors du calendrier vaccinal réglementaire, des vaccinations circonstancielles sont nécessaires dans les armées selon les risques géographiques ou professionnels d'exposition à certaines maladies.

VACCINATION CONTRE LA RAGE

La vaccination antirabique préventive avant exposition doit être proposée aux personnels soumis à des risques d'exposition. Au sein des armées sont concernés :

- les personnels de laboratoire susceptibles de travailler sur les virus du genre Lyssavirus ;
- les militaires appelés à servir en situation isolée (c'est-à-dire à plus de quarante-huit heures d'un centre de vaccination antirabique) dans les pays où la rage est endémique ;
- les maîtres-chiens appelés à servir dans des pays où la rage est endémique ;
- les maîtres-chiens incorporateurs de chiens ;
- les vétérinaires des armées et leurs assistants, particulièrement exposés à ce danger.

En cas de refus de vaccination, le commandement peut proposer une nouvelle affectation à l'intéressé pour le soustraire à l'exposition. La vaccination ne dispense pas d'une consultation médicale après exposition à la rage.

La vaccination peut être utilisée en post exposition. La décision de vacciner tiendra compte non seulement du statut et de l'état de l'animal mordeur, mais aussi de la gravité des blessures (IM 1180/DEF/DCSSA/AST/TEC/2, 5e modificatif du 18 décembre 2002 – BOC/PP du 27 janvier 2003 p. 685-692).

En France, la vaccination antirabique postexposition doit être effectuée dans un centre antirabique. Ces centres sont les seuls à pouvoir décider de la mise en route d'une vaccination postexposition ou bien d'une sérovaccination postexposition. À l'étranger, en outre-mer ou en opération extérieure, c'est le médecin d'unité ou un médecin de l'antenne médico-chirurgicale qui débutera la vaccination ou la sérovaccination postexposition.

VACCINATION CONTRE L'ENCÉPHALITE À TIQUES

La vaccination contre l'encéphalite à tiques est effectuée sur décision de la Direction centrale du service de santé des armées, en fonction des caractéristiques du séjour (lieu, conditions et saison). Les militaires désignés pour servir en Allemagne dans le Bade-Wurtemberg (brigade franco-allemande), en Europe centrale, orientale ou du Nord (pays baltes), que ce soit au sein d'unités stationnées dans ces régions, lors d'opérations extérieures ou dans le cadre de manœuvres, doivent être vaccinés. En France, l'indication de cette vaccination se posera au cas par cas pour les militaires exposés dans les zones d'endémie.

VACCINATION CONTRE L'ENCÉPHALITE JAPONAISE

Cette vaccination est réservée aux militaires exposés à l'encéphalite japonaise au cours d'une mission en zone d'endémie. Elle est réalisée uniquement dans les centres internationaux de vaccination. La décision de réaliser cette vaccination pour des militaires partant en mission est prise par la Direction centrale du service de santé des armées après évaluation du risque en fonction de la mission.

VACCINATION CONTRE LA LEPTOSPIROSE

Le vaccin contre la leptospirose est réservé à certains emplois à risque, sur demande de la Direction centrale du service de santé des armées. La primovaccination consiste en deux injections à un mois d'intervalle suivies d'un premier rappel à six mois puis tous les deux ans. Ce vaccin ne doit généralement pas être utilisé pendant la grossesse. La protection conférée étant imparfaite et les réactions vaccinales fréquentes, une stratégie s'appuyant sur une chimioprophylaxie ponctuelle (200 mg de doxycycline) sera préférée en cas d'exposition au risque.

Vaccinations pour les personnels 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, 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.

LE CADRE GÉNÉRAL

Les vaccinations en milieu de travail sont régies par deux réglementations différentes :
- le Code de la santé publique (CSP) (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 visant à prévenir un risque professionnel.

La vaccination obligatoire s'impose au salarié : c'est une obligation individuelle, 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 1

ÉTUDIANTS SOUMIS À L'OBLIGATION VACCINALE

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 à caractère sanitaire ou social énumérées ci-après :

Professions de caractère sanitaire
- Aides-soignants
- Ambulanciers
- Audioprothésistes
- Auxiliaires de puériculture
- Ergothérapeutes
- Infirmiers et infirmières
- Manipulateurs d'électroradiologie 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.
** Article R. 3112-1 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.

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

ENCADRÉ 2

ÉTABLISSEMENTS VISÉS PAR L'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.

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

ÉTABLISSEMENTS VISÉS PAR L'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.

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

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 postvaccinaux en cas de vaccination après 25 ans.

En 2003, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (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 se situe entre 10 et 100 mUI/ml, il est possible, bien que cela reste exceptionnel, que la personne soit malgré tout porteuse de l'antigène HBs. Quand 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'AgHBs, 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.

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 anti-HBs > 100 UI/l : immunisé.
- Ac anti-HBs < ou = 100 UI/l : recherche AgHBs.
  - Si AgHBs négatif et :
    - 10 UI/l < ou = Ac anti-HBs < ou = 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 un à deux mois après la 6e dose et si maintien en poste : contrôle sérologique complet annuel* pour dépister une éventuelle contamination par le VHB.
  - Si AgHBs 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.

Par ailleurs, 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 quatre-vingt-dix. 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, etc.). 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 positivation signe, en général, l'infection tuberculeuse. Avant la mise en œuvre des mesures d'isolement respiratoire, des taux annuels de conversion tuberculinique 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, fin 2011, obligatoire pour les professionnels de santé exposés, mais l'impératif de revaccination a été supprimé. 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 a incité le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) à préconiser, dans son avis du 5 mars 2010, la suppression de l'obligation de vaccination par le BCG et son remplacement par une simple recommandation ciblée sur les professionnels très exposés. Elle 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 (quatre cas d'importation en 2002 et 2008). 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 couplée, si nécessaire, à une dose réduite d'antigènes coquelucheux *(voir ci-après paragraphe Vaccination contre la coqueluche)*. Pour les soignants qui n'auraient jamais été vaccinés ou dont la vaccination serait incertaine, voir les modalités de rattrapage dans le chapitre « *Aspects pratiques des vaccinations* ».

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) pour le personnel des laboratoires ; 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 contre la grippe

Très contagieuse, la grippe peut entraîner des épidémies nosocomiales tant parmi les soignants que chez 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 grippes 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 vingt-cinq 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, personnels de la petite enfance. 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 soixante-douze 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 durant que quelques années, la majorité de la population adulte peut donc contracter la maladie. La coqueluche de l'adulte, bien que le plus souvent peu grave, peut entraîner une toux invalidante et surtout se trans-

TABLEAU RÉCAPITULATIF SUR LES VACCINATIONS DES PERSONNELS DE SANTÉ

Type de vaccin	Modalités
Vaccinations obligatoires	
Diphtérie, tétanos, poliomyélite	Rappel tous les dix 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 trois ans
BCG	1 injection intradermique[5]
Vaccinations recommandées[7]	
Grippe	1 fois par an
Coqueluche	Utiliser un vaccin contenant une valence coquelucheuse acellulaire lors d'un rappel décennal de dTPolio[9]
Rubéole	1 injection
Rougeole	1 dose de vaccin trivalent (rougeole-oreillons-rubéole)
Varicelle	2 doses à six-dix semaines d'intervalle
Hépatite A	2 doses à six-douze 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).

mettre 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 établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (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 néonatologie, 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 peut être ramené à deux ans. En cas de survenue de cas groupés en collectivité, le délai

	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 Rattrapage pour les personnels en contact avec des nourrissons (maternités, néonatologie, pédiatrie, petite enfance)
	Femmes en âge de procréer non vaccinées et/ou séronégatives (surtout en cas de contact avec de jeunes enfants)
	Personnels nés avant 1980 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 + professionnels chargés de la petite enfance
	Personnels (+ 1re 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 2011*).

peut être ramené à un mois (*voir Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche*[1]).

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. La proportion des cas âgés de 20 ans et plus est passée de 17 % en 2008 à 38 % en 2010. Or, dans cette population, le risque de survenue de complications est plus fréquent. Dans les cinq premiers mois de 2010 où 1 972 cas de rougeole ont été recensés, 50 % des personnes de plus de 20 ans ont été hospitalisées.

Il a donc été proposé, dans le cadre du plan 2005-2010 d'élimination de la rougeole, que les professionnels de santé sans antécédents de rougeole (ou n'ayant pas reçu 2 doses de vaccin trivalent, quelle que soit leur date de naissance) reçoivent une dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole (ROR).

Cette recommandation a été étendue, depuis 2010, aux professionnels chargés de la petite enfance.

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 excrè-

1. HCSP. Rapport relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. Paris : HCSP, 2008 : 28 p. En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20080905_coqueluche.pdf [dernière consultation le 06/10/2011].

tent 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. Par ailleurs, 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **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).** *Journal officiel,* 12 avril 2005 : p. 6545.
- **Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques.** *Journal officiel,* 29 juillet 2004 : p. 13511.
- **Avis du CSHPF sur l'obligation de vaccination contre la typhoïde en milieu professionnel tel qu'énoncé dans l'article L. 3111-4 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 – relatif à la vaccination contre la varicelle (séance du 19 mars 2004).**

- **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 Haut Conseil de la santé publique relatif aux recommandations vaccinales contre la coqueluche (séance du 19 mars 2008).**
  En ligne **:** http://hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20080319_coqueluche.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels listés aux articles L. 3112-1, R. 3112-1 C et R. 3112-2 du Code de la santé publique (séance du 5 mars 2010).**
  En ligne : http://hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20100305_BCG.pdf
- **Avis du Haut Conseil de la santé publique relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale grippe, saison 2010 -2011, suite à la déclaration officielle de fin de pandémie par l'Organisation mondiale de la santé (séance du 24 septembre 2010).**
  En ligne :http://hcsp.fr/explore.cgi/hcspa20100924_vaccinationgrippe.pdf
- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2010 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2010 ; (14-15) : p. 121-172.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/14_15/beh_14_15.pdf
- **Circulaire DGS-DH no 98/249 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) : p. 107-111.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/1998/9825/beh_25_1998.pdf
- **Circulaire DGS/SD5C n° 2004/373 du 11 octobre 2004 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et à la pratique des tests tuberculiniques [non parue au *JO*].**
- **Circulaire DGS/RI1 no 2009/334 du 4 novembre 2009 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.**
  Bulletin officiel du ministère de la Santé, 15 janvier 2010, 2009/12 : p. 272.
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/09_334t0pdf.pdf
- **Circulaire DGS/SD5C no 2007/164 du 16 avril 2007 relative à l'entrée en vigueur et aux modalités d'application d'une part de l'arrêté du 6 mars 2007 fixant les conditions d'immunisation des personnes visées à l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique et d'autre part de l'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.**
  Bulletin officiel du ministère de la Santé, 15 juin 2007, (5) : p. 176.
  En ligne : http://www.sante.gouv.fr/fichiers/bo/2007/07-05/a0050125.htm
- **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, 6 mai 1994 : p. 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.**
  Journal officiel, 2 mai 1996 : p. 6613.
- **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.**
  Journal officiel, 2 juillet 2004 : p. 12061.
- **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.**
  Journal officiel, 15 octobre 2006 : p. 15323.
- Dr Marianne Saux, chef de service de l'inspection médicale.
  Lettre-circulaire du 26 avril 1998 relative à la pratique des vaccinations en milieu de travail par les médecins du travail.
- Abiteboul D.
  Risques infectieux professionnels pour le personnel de santé.
  EMC, Toxicologie - Pathologie professionnelle 2006 ; 16546A10.
- Bridges C., Kuehnert M., Hall C.
  Transmission of influenza. Implications for control in health care settings.
  États-Unis : University of Chicago Press, *Clinical Infections Diseases* 2003 ; (37) : p. 1094-1101.

Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011

selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique

308 | 1. Points-clés sur les nouvelles recommandations

308 | 2. Recommandations

308 | 2.1 Vaccination contre la coqueluche
310 | 2.2 Vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite
311 | 2.3 Vaccination contre la fièvre jaune
311 | 2.4 Vaccination contre les virus de la grippe saisonnière
312 | 2.5 Vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b
313 | 2.6 Vaccination contre l'hépatite A
314 | 2.7 Vaccination contre l'hépatite B
318 | 2.8 Vaccination contre la leptospirose
318 | 2.9 Vaccination contre les infections invasives à méningocoque (IIM) de sérogroupe non B
320 | 2.10 Vaccination contre les infections à papillomavirus humains (HPV)
320 | 2.11 Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque
324 | 2.12 Vaccination contre la rage
325 | 2.13 Vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole
327 | 2.14 Vaccination contre la tuberculose
329 | 2.15 Vaccination contre la typhoïde
329 | 2.16 Vaccination contre la varicelle

332 | 3. Calendrier vaccinal 2011. Tableaux synoptiques

332 | 3.1 Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et les adolescents en 2011

336 | 3.2 Tableau des recommandations vaccinales chez les adultes en 2011 (en dehors des vaccinations en milieu professionnel)
338 | 3.3 Calendrier de rattrapage en 2011 des vaccinations recommandées de base pour les enfants à partir d'un an, les adolescents et les adultes jamais vaccinés
340 | 3.4 Vaccinations en milieu professionnel. Tableau synoptique

344 | 4. Informations générales

344 | 5. Liste des avis du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) relatifs à la vaccination publiés depuis la parution du calendrier vaccinal 2010

Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique

Ce chapitre reproduit *in extenso* le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* du 22 mars 2011 ; n° 10-11 : p. 101-120. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf [dernière consultation le 13/12/2011].
Depuis sa parution, les recommandations sanitaires pour les voyageurs ont été actualisées : Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011. *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* 2011 ; n° 18-19 : p. 205-228. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19.pdf [dernière consultation le 13/12/2011].

Calendrier vaccinal : obligation légale et expertise

La loi du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique, qui a créé le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), précise[1] 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 conditions spéciales (risques accrus de complications, d'exposition ou de transmission) ou à des expositions professionnelles. Ces recommandations sont présentées depuis 2009 vaccin par vaccin.

Les missions du CTV sont d'assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspec-

---

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

2. Pour 2004-2008, des objectifs quantifiés relatifs aux vaccinations ont été annexés à la loi : — grippe : atteindre un taux de couverture vaccinale d'au moins 75 % d'ici à 2008 dans tous les groupes à risque : • personnes souffrant d'une ALD (54 % en 2005-2006), • professionnels de santé (21 % en 2004), • personnes âgées de 65 ans et plus (63 % en 2005-2006) ; — 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).

tives 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.

3. Arrêté du 1er février 2011 relatif au Comité technique des vaccinations, publié au *JO* du 9 février 2011, qui abroge l'arrêté du 18 septembre 2007.
4. Entre deux parutions du calendrier vaccinal, les nouvelles recommandations sont consultables sur le site Internet du HCSP : http://www.hcsp.fr

Les recommandations vaccinales liées à des voyages et séjours à l'étranger font l'objet d'une publication spécifique dans le BEH « Recommandations sanitaires pour les voyageurs » et ne sont pas incluses dans le calendrier vaccinal 2011.

1. POINTS-CLÉS SUR LES NOUVELLES RECOMMANDATIONS

Le calendrier vaccinal 2011 introduit de nouvelles recommandations qui concernent les vaccinations contre la fièvre jaune, la grippe saisonnière, les infections invasives à méningocoque, les infections à papillomavirus humains (HPV) et la rougeole.

Les modifications concernent :

– pour **la fièvre jaune** : un changement de recommandation lié à l'allaitement (*cf. paragraphe 2.3)* ;

– pour la **grippe saisonnière** : la liste des personnes éligibles à la vaccination ; ces recommandations, applicables pour la saison 2011-2012, pourraient être d'ici là modifiées en fonction du profil épidémique de la grippe liée au virus A (H1N1) pdm09 et des populations affectées par les formes graves ; en revanche, les recommandations pour le vaccin intradermique, destiné aux personnes âgées de 60 ans et plus, sont identiques à celles des vaccins administrables par voie intramusculaire (*cf. paragraphe 2.4*) ;

– pour **les infections invasives à méningocoque de sérogroupe ACYW135** : les recommandations liées à la mise sur le marché d'un vaccin tétravalent ACYW135 conjugué *(cf. paragraphe 2.9)* ;

– pour les **infections à HPV** : la fin de la recommandation préférentielle du vaccin quadrivalent par rapport au vaccin bivalent (*cf. paragraphe 2.10*) ;

– pour **la rougeole** : la recommandation d'administrer deux doses de vaccin trivalent (rougeole, oreillons, rubéole) aux personnes nées entre 1980 et 1991 au lieu d'une seule ; l'extension des recommandations concernant les professionnels de santé aux professionnels chargés de la petite enfance (*cf. paragraphe 2.13*).

2. RECOMMANDATIONS

2.1 VACCINATION CONTRE LA COQUELUCHE

Recommandations générales

La vaccination contre la coqueluche est pratiquée avec le vaccin acellulaire combiné à d'autres valences. La primovaccination des nourrissons comporte trois injections à un mois d'intervalle suivies d'un rappel à

16-18 mois. Compte tenu de la persistance d'une incidence élevée 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 en même temps que le troisième rappel diphtérie, tétanos et poliomyélite à concentration normale (DTCaPolio).

Pour les enfants qui ont échappé à ce rappel à 11-13 ans, un rattrapage sera pratiqué par l'administration d'un vaccin quadrivalent dTcaPolio[5], 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 rappel coquelucheux de 11-13 ans sera différé et un vaccin quadrivalent dTcaPolio sera proposé à l'âge de 16-18 ans.

En complément de la stratégie dite du cocooning (*cf. infra*), un rattrapage coquelucheux avec le vaccin quadrivalent dTcaPolio sera proposé 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-poliomyélite de 26-28 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 quadrivalent dTcaPolio chez l'adulte.**

Recommandations particulières

La vaccination contre la coqueluche est également recommandée chez les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou années à venir (**stratégie du cocooning**) ainsi que, 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[6] pendant ses six premiers mois de vie ;

– pour la mère en post-partum immédiat (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.

En milieu professionnel

La vaccination contre la coqueluche est recommandée pour les **personnels soignants dans leur ensemble,** y compris dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) : vaccination par un vaccin quadrivalent dTcaPolio à l'occasion d'un rappel décennal dTPolio. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales.

Est également recommandé 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 néonatologie, 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 peut être ramené à deux ans. En cas de survenue de cas groupés en collectivité, ce délai peut être ramené à un mois (*cf.*

5. Vaccin dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et des doses réduites d'antigènes coquelucheux (ca).

6. Ces adultes incluent aussi les grands-parents qui gardent occasionnellement leurs petits-enfants.

rapport du HCSP relatif à la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche[7]).

Coqueluche

Schéma vaccinal

– Primovaccination avec un vaccin combiné : une dose à 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel à 16-18 mois. Rappel ultérieur à 11-13 ans (une dose avec un vaccin DTCaPolio).

– Rappel chez les adultes (une dose avec un vaccin dTcaPolio) si projet d'être parent, lors d'une grossesse pour l'entourage familial, lors du rappel décennal de 26-28 ans, en l'absence de vaccination par la coqueluche depuis dix ans.

Remarque : en l'état actuel des connaissances, **il n'y a pas lieu d'administrer plus d'une dose de vaccin quadrivalent dTcaPolio chez l'adulte.**

2.2 VACCINATION CONTRE LA DIPHTÉRIE, LE TÉTANOS, LA POLIOMYÉLITE

Recommandations générales

La primovaccination qui comprend trois injections espacées d'un mois à 2, 3 et 4 mois suivies d'un rappel à l'âge de 16-18 mois est obligatoire. Les rappels jusqu'à l'âge de 13 ans sont obligatoires pour la poliomyélite[8]. Les rappels contenant les composantes tétanique et diphtérique à concentration normale sont recommandés à 6 ans (DTPolio), à 11-13 ans avec un vaccin contenant de plus la valence coqueluche acellulaire (DTCaPolio).

Diphtérie, tétanos, poliomyélite

Schéma vaccinal

Primovaccination avec un vaccin combiné : une dose à 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel à 16-18 mois.

Rappels ultérieurs :

– à 6 ans : une dose avec un vaccin DTPolio (en pratique avec le vaccin dTPolio, compte tenu de la pénurie durable en vaccin DTPolio) ;

– à 11-13 ans : une dose avec un vaccin DTCaPolio ;

– à 16-18 ans : une dose avec un vaccin dTPolio ;

– à 26-28 ans : une dose de dTPolio, remplacée par une dose de dTcaPolio en l'absence de vaccination par la coqueluche depuis dix ans ;

– puis une dose de dTPolio tous les dix ans.

Les rappels à partir de 16-18 ans et ceux de l'adulte, tous les dix ans, sont recommandés en utilisant un vaccin combiné tétanique, poliomyélitique et diphtérique (ce dernier à concentration réduite, dTPolio).

Le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTP) peut être utilisé en cas de pénurie du vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DTPolio), à partir de l'âge de 6 ans[9].

En milieu professionnel[10]

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

---

7. Rapport daté du 5 septembre 2008, disponible sur le site internet du HCSP : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspr20080905_coqueluche.pdf

8. Articles L. 3111-2 et 3 et R. 3111-2 et 3 du Code de la santé publique.

9. À ce jour, cette indication a une AMM provisoire.

10. Vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé : personnels visés par l'article L. 3111-4 du Code de la santé publique (voir l'arrêté du 15 mars 1991 et les deux arrêtés du 6 mars 2007).

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 ; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

2.3 VACCINATION CONTRE LA FIÈVRE JAUNE

Recommandations particulières

La vaccination contre la fièvre jaune[11] est obligatoire pour les résidents du département de la Guyane. Sauf en cas de situation épidémique, chez les femmes qui allaitent, cette vaccination doit être reportée tant que le nourrisson allaité n'a pas atteint l'âge de 6 mois.

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 ; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

Fièvre jaune

Schéma vaccinal

Adultes et enfants âgés de 9 mois et plus : une dose unique de 0,5 ml du vaccin reconstitué.

Durée de protection : dix ans

2.4 VACCINATION CONTRE LES VIRUS DE LA GRIPPE SAISONNIÈRE

Les recommandations concernant le vaccin contre les virus grippaux saisonniers peuvent évoluer en fonction de données épidémiologiques et ainsi faire l'objet de recommandations actualisées non incluses dans le calendrier vaccinal[12].

Recommandations générales

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

Recommandations particulières

La vaccination est recommandée chez :

– les personnes, y compris les enfants à partir de l'âge de 6 mois et les femmes enceintes, atteintes des pathologies suivantes :

- affections bronchopulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO),
- insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique,
- maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique :
  - dysplasies broncho-pulmonaires[13],
  - mucoviscidose,
  - cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque,
  - insuffisances cardiaques graves,
  - valvulopathies graves,
  - troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours,
  - maladies des coronaires,
  - antécédents d'accident vasculaire cérébral,
  - formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopa-

11. Il existe d'exceptionnels effets indésirables graves ; une information est disponible sur le site de la société de médecine des voyages (En ligne : http://www.medecine-voyages.fr/download.php5?id=34).

12. Ainsi, les données épidémiologiques observées lors de la saison 2010-2011 (circulation active du virus A (H1N1) pdm09) ont conduit le CTV/HCSP à actualiser en décembre 2010 ses recommandations de septembre 2010 et à ajouter les femmes enceintes et les personnes obèses à la liste des personnes éligibles à la vaccination pour cette saison.
En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/avisrapports/hcspa20101229_actuavacgrippe.pdf

13. Traitée au cours des six mois précédents par ventilation mécanique et/ou oxygénothérapie prolongée et/ou traitement médicamenteux continu (corticoïdes, bronchodilatateurs, diurétiques).

thie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot),
- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique,
- néphropathies chroniques graves,
- syndromes néphrotiques,
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso drépanocytose,
- diabètes de type 1 et de type 2,
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantations d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines ; personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;

– les personnes séjournant dans un établissement de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge ;

– l'entourage[14] familial des nourrissons de moins de 6 mois présentant des facteurs de risque de grippe grave ainsi définis : prématurés, notamment ceux porteurs de séquelles à type de bronchodysplasie, et enfants atteints de cardiopathie congénitale, de déficit immunitaire congénital, de pathologie pulmonaire, neurologique ou neuromusculaire ou d'une affection longue durée (*cf. supra*).

En milieu professionnel

Professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des personnes à risque de grippe sévère.

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

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

Grippe saisonnière

Schéma vaccinal

– Vaccins administrés par voie intramusculaire :

Âge	Dose	Nombre de doses
De 6 mois à 35 mois	0,25 ml	1 ou 2*
De 3 à 8 ans	0,5 ml	1 ou 2*
À partir de 9 ans	0,5 ml	1

*2 doses à un mois d'intervalle en primovaccination, 1 dose en rappel annuel.

– Vaccin Intanza® 15 µg, administrable uniquement par voie intradermique, à partir de l'âge de 60 ans : 1 dose de 0,1 ml.

2.5 VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À *HAEMOPHILUS INFLUENZAE* DE TYPE B

Recommandations générales

La vaccination qui comporte trois injections à un mois d'intervalle suivies d'un rappel à 16-18 mois est recommandée pour tous les enfants, en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, polio-

Infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type b

Schéma vaccinal

Vaccin combiné : une dose à 2, 3 et 4 mois et une dose de rappel à 16-18 mois.

Rattrapage pour les enfants non vaccinés par un vaccin monovalent ou combiné :

– entre 6 et 12 mois : deux doses et un rappel ;

– au-delà de 12 mois et jusqu'à 5 ans : une seule dose.

myélitique et coquelucheux acellulaire ± hépatite B. Un rattrapage vaccinal peut être effectué jusqu'à l'âge de 5 ans.

2.6 VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE A

Recommandations particulières

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les :

– jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ;

– patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire chronique susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ;

– enfants, à partir de l'âge de un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner ;

– homosexuels masculins.

En présence d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A confirmé, en complément des mesures d'hygiène et de l'information des sujets contacts, la vaccination est recommandée dans :

– l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de toute personne vivant sous le même toit que le cas), afin d'éviter une dissémination intrafamiliale[15]. Il est recommandé de vacciner le plus tôt possible, sans examen sérologique préalable et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas, les personnes n'ayant jamais été vaccinées contre l'hépatite A, réunissant toutes les conditions suivantes : nées après 1945, sans antécédent connu d'ictère et n'ayant pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité. Si l'une au moins des conditions précédentes n'est pas remplie, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps totaux témoins d'une immunité ancienne, à condition que sa réalisation soit compatible avec le délai de quatorze jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas ;

– des communautés de vie en situation d'hygiène précaire[16]. La population exposée, définie par l'investigation épidémiologique[17], sera vaccinée dès l'apparition du premier cas et dans un délai maximum de quatorze jours suivant l'apparition des signes cliniques de ce cas, afin d'éviter une extension épidémique au sein de la communauté et une diffusion hors de la communauté.

Hépatite A

Schéma vaccinal

Une injection

Rappel : six à douze mois plus tard. Cette seconde dose peut être administrée jusqu'à trente-six mois ou cinq ans, selon la spécialité, après la première injection. Durée de protection : *cf.* Guide des vaccinations 2008, page 224.

En milieu professionnel

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les personnels exposés professionnellement à un risque de contamination[18] :

– s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistantes maternelles…) ;

15. Pouvant entraîner notamment des formes potentiellement graves chez l'adulte.

16. Définie notamment par l'absence de sanitaires individuels, d'accès direct dans le domicile à l'eau potable et de tout-à-l'égout. Cette situation dans laquelle l'expérience montre que l'amélioration des mesures d'hygiène sur le court terme est très difficilement réalisable, concerne en particulier les communautés de gens du voyage.

17. Elle est menée par l'agence régionale de santé (ARS).

18. En l'absence de risque majoré d'hépatite A et du fait de l'existence de règles de manipulation des selles dans les laboratoires d'analyses de biologie médicale, la vaccination contre l'hépatite A n'est pas recommandée pour les personnels y exerçant une activité professionnelle.

– des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
– en charge de traitement des eaux usées ;
– impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective.

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

2.7 VACCINATION CONTRE L'HÉPATITE B

La politique de vaccination contre l'hépatite B en France repose sur deux stratégies :
– l'identification et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition ;
– et, dans la perspective de contrôle à plus long terme de l'hépatite B, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Recommandations générales

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

Il recommande aussi que le rattrapage de la vaccination contre l'hépatite B soit poursuivi chez les enfants et les adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. Tout enfant ou adolescent âgé de moins de 16 ans, non antérieurement vacciné, devrait se voir proposer la vaccination contre l'hépatite B à l'occasion d'une consultation médicale ou de prévention. Dans ce contexte, pour les adolescents de 11 à 15 ans révolus, un schéma simplifié à deux injections séparées de six mois peut être utilisé (*cf. schémas vaccinaux ci-dessous*).

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), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B peut être utilisé. Il est alors recommandé l'utilisation du calendrier suivant (**Tableau 1**).

Recommandations particulières

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

a. enfants et adolescents 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 : la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance[19], selon un

19. 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.

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 *Haemophilus influenzae* b, Hépatite B
Trois mois	Vaccin pentavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à *Haemophilus influenzae* b
Quatre mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à *Haemophilus influenzae* b, Hépatite B
Seize à dix-huit mois	Vaccin hexavalent	Diphtérie, Tétanos, Coqueluche, Polio, infections à *Haemophilus influenzae* b, Hépatite B

schéma en trois injections et avec un vaccin autre que HB Vax Pro® 5 µg[20], associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs. **Un schéma à 4 doses** est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg[20].

L'efficacité de ces mesures de prévention doit être évaluée par la recherche de l'antigène HBs et le titrage des anticorps anti-HBs, à partir de l'âge de 9 mois, et si possible un à quatre mois après la dernière dose vaccinale[20].

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 *(cf. infra Risques chez les voyageurs)* ;

h. personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie ;

i. personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets), [à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs[21]…] ;

j. personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux…) ;

k. personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules ;

l. personnes de l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant sous le même toit) ;

m. partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ;

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

La pertinence d'un contrôle de l'immunité pour les personnes vaccinées après l'âge de 25 ans, en dehors des catégories i, j et k, est à examiner au cas par cas en fonction de l'intensité de l'exposition et de la présence de facteurs de non-réponse à la vaccination.

La pratique de rappels systématiques n'est pas recommandée. Mais ceci ne s'applique pas aux insuffisants rénaux chroniques dialysés et aux personnes immunodéprimées exposées au risque (après avis d'experts) 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 milieu professionnel

L'article L. 3111-4 du Code de la santé publique (CSP) rend obligatoire la vaccination contre l'hépatite B pour les personnes exerçant une activité professionnelle les exposant à des risques de contamination dans un établissement ou organisme de soins ou de prévention, public ou privé dont la liste est précisée par l'arrêté du 15 mars 1991[22].

---

20. 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 23 juin 2006.

21. 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, dermographie, épilation par électrolyse, rasage) et avis du Haut Conseil de la santé publique du 5 juillet 2007 sur le projet de décret fixant les règles d'hygiène et de salubrité à respecter lors de la pratique du tatouage par effraction cutanée et du perçage.

22. 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 ».

Les deux arrêtés du 6 mars 2007[23] visent à protéger ces personnels 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 :
– 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 ; ambulancier ; auxiliaire de puériculture ; 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 justifie[24].

Le second, relatif aux **conditions d'immunisation**[23,25] des personnes visées à l'article L. 3111-4 du CSP et abrogeant l'arrêté du 26 avril 1999, indique que :
I. ***les personnes visées à l'article L. 3111-4 sont considérées comme immunisées contre l'hépatite B si au moins l'une des conditions suivantes est remplie*** :

- présentation d'une attestation médicale ou d'un carnet de vaccination prouvant que la vaccination contre l'hépatite B a été menée à son terme selon le schéma recommandé[26] ;
- vaccination avant l'âge de 13 ans, pour les médecins, chirurgiens-dentistes, sages-femmes, infirmiers, pharmaciens, techniciens en analyses biomédicales ;
- vaccination 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/ml[27] ;
- 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

---

23. 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 CSP, parus au *JO* n° 68 du 21 mars 2007.

24. 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.

25. 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).

26. Le schéma à 4 doses recommandé antérieurement convient aussi.

27. 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.

Schémas vaccinaux

En population générale : un schéma 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 (par exemple schéma 0, 1, 6 mois).

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 adolescents âgés de 11 à 15 ans révolus, non antérieurement vaccinés, la vaccination est réalisée en suivant :

– soit le schéma classique à trois doses *(cf. ci-dessus)* ;

– soit un schéma à deux doses, avec un des deux vaccins ayant l'AMM pour cette indication (Engerix B® 20 µg[1] ou vaccin Genhevac B® Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de six mois entre les deux doses, et en l'absence de risque élevé[2] d'infection par le virus de l'hépatite B dans les six mois qui séparent les deux injections.

Pour les nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs, la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance[3], selon un schéma en trois injections (une dose à 0, 1 et 6 mois) et avec un vaccin autre que HB Vax Pro® 5 µg[4], la première dose étant associée à l'administration d'immunoglobulines anti-HBs.

Un schéma à quatre doses (une dose à 0, 1, 2 et 6 mois) est recommandé pour les prématurés de moins de 32 semaines ou de poids inférieur à 2 kg.

Pour certains cas particuliers, un schéma adapté, incluant trois doses à un mois d'intervalle 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).

1. Le vaccin Engerix B® 10 µg n'est pas adapté au schéma vaccinal à 2 doses.

2. Pour les adolescents, il s'agit en particulier de ceux qui sont accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées, ou dans les institutions psychiatriques, exposés à des relations sexuelles avec des partenaires multiples, toxicomanes utilisant des drogues parentérales, voyageurs ou résidents dans des pays de moyenne ou de forte endémie (après évaluation des risques), susceptibles de recevoir des transfusions massives ou itératives, dans l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B (famille vivant sous le même toit) ou des partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B.

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

4. 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 23 juin 2006.

anticorps anti-HBs[28] 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.

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

28. 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.

d'anticorps anti-HBs dans le sérum, sans dépasser six injections (soit trois doses additionnelles à la primo-vaccination). L'absence de réponse à la vaccination n'est définie que par un dosage du taux d'anticorps un à deux mois après la sixième injection. Dans le cas où la personne aurait déjà reçu six doses ou plus sans dosage d'anticorps (schéma ancien avec primo-vaccination et plusieurs rappels à cinq ans d'intervalle), l'indication d'une dose de rappel supplémentaire, suivie un à deux mois après d'une nouvelle recherche d'anticorps, peut être posée par le médecin. En l'absence de réponse à la vaccination, les postulants ou les professionnels peuvent être admis ou maintenus en poste, sans limitation d'activité mais ils doivent être soumis à une surveillance annuelle[29] 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.

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

2.8 VACCINATION CONTRE LA LEPTOSPIROSE

En milieu professionnel

La vaccination est proposée par le médecin du travail, au cas par cas, après évaluation individualisée du risque. La vaccination sera proposée, après s'être assuré de la mise en œuvre des mesures de protection générales et individuelles et après information sur la maladie, les comportements à risque et sur l'efficacité relative du vaccin, aux personnes exerçant une activité professionnelle[30] 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 COM-ROM (ex DOM-TOM).

Leptospirose

Schéma vaccinal

Deux injections à quinze jours d'intervalle, un rappel quatre à six mois plus tard puis tous les deux ans, si l'exposition persiste.

2.9 VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À MÉNINGOCOQUE (IIM) DE SÉROGROUPE NON B

Recommandations générales

La vaccination systématique avec une seule dose de vaccin méningococcique C conjugué est recommandée chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois.

Durant la période initiale de mise en place de cette stratégie et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de

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

30. 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. Le site internet du ministère chargé de la Santé En ligne : http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_300905_lepto.pdf

groupe, l'extension de cette vaccination systématique jusqu'à l'âge de 24 ans révolus est aussi recommandée avec un vaccin méningococcique C monovalent selon le même schéma vaccinal à une dose.

Recommandations particulières

La vaccination est recommandée par un vaccin tétravalent conjugué ACYW135[31] préférentiellement au vaccin tétravalent non conjugué, chez les personnes âgées de 2 ans et plus, souffrant de déficit en fraction terminale du complément, recevant un traitement anti-C5A, porteurs d'un déficit en properdine ou ayant une asplénie anatomique ou fonctionnelle. Si le sujet a reçu antérieurement un vaccin polyosidique non conjugué, un délai minimum de trois ans est recommandé avant de le vacciner avec le vaccin tétravalent conjugué.

Recommandations autour d'un cas d'IIM

La vaccination est recommandée pour les sujets contacts d'un cas d'IIM de sérogroupe A, C, Y, ou W135 pour lesquels un vaccin existe, dans les conditions prévues par l'instruction du 27 janvier 2011[32]. D'une manière générale, l'utilisation des vaccins conjugués doit être privilégiée : vaccin conjugué méningococcique C monovalent en cas d'IIM due au sérogroupe C, vaccin tétravalent conjugué ACYW135 en cas d'IIM liée aux sérogroupes A, Y, W135 chez les sujets âgés de 11 ans et plus. La vaccination doit être alors réalisée au plus tard dans les dix jours après le dernier contact avec le cas index. Pour la réalisation de cette vaccination des sujets contacts d'un cas d'IIM, se reporter au guide pratique sur la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas d'infection invasive à méningocoque[32] (fiche n° 8) mis à jour en janvier 2011.

IIM de sérogroupe non B

Vaccins disponibles et schémas vaccinaux

Vaccins méningococciques conjugués :

– monovalent C :
  - nourrissons âgés de 2 à 11 mois révolus : deux doses de 0,5 ml 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,
  - enfants à partir de l'âge de 1 an, adolescents et adultes : une injection unique de 0,5 ml.

– tétravalent ACYW135, à partir de l'âge de 11 ans (sauf risque particulier : cf. supra) : une injection unique d'une dose de 0,5 ml.

Vaccins méningococciques non conjugués, à partir de l'âge de 2 ans seulement :

– bivalent A et C : une injection d'une dose de 0,5 ml ; durée de protection de trois ans. Il peut être utilisé à partir de l'âge de 6 mois pour la protection contre le méningocoque A.

– tétravalent ACYW135 : une injection d'une dose de 0,5 ml ; durée de protection de trois ans.

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 ; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

---

31. En accord avec l'avis de l'Afssaps en date du 4 novembre 2010 sur la vaccination des enfants de 2 à 11 ans présentant des facteurs de risque d'infections invasives à méningocoque. En ligne : http://www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Mises-au-point/Vaccination-des-enfants-de-2-a-11-ans-presentant-des-facteurs-de-risque-d-infections-invasives-a-meningocoque

32. Instruction n° DGS/RI1/2011/33 du 27 janvier 2011 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque. (Disponible sur le site internet du ministère chargé de la Santé, dans le dossier Méningite : En ligne : http://www.sante.gouv.fr/meningite-informations-a-destination-des-professionnels-de-sante.html)

2.10 VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS À PAPILLOMAVIRUS HUMAINS (HPV)

Recommandations générales

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

Le HCSP/CTV, dans l'avis du 17 décembre 2010, ne recommande plus, dans l'état actuel des connaissances, l'utilisation préférentielle du vaccin quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) par rapport au vaccin bivalent (types 16, 18). Il rappelle que ces deux vaccins ne sont pas interchangeables et que toute vaccination initiée avec l'un d'eux doit être menée à son terme avec le même vaccin.

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.

Recommandations particulières

Chez les jeunes filles devant bénéficier d'une greffe, la vaccination contre les HPV peut être proposée avant l'âge de 14 ans en restant dans la tranche d'âge définie par l'AMM des vaccins disponibles.

HPV

Schéma vaccinal

– 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).

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 vigueur[33].

2.11 VACCINATION CONTRE LES INFECTIONS INVASIVES À PNEUMOCOQUE

Recommandations générales

La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent[34] est recommandée, dès que possible, à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, en remplacement du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent[35] et selon **le même schéma vaccinal comportant deux** injections à deux mois d'intervalle (la première injection dès l'âge de 2 mois) et un **rappel** à l'âge de 12 mois. Ce rappel peut notamment être réalisé le même jour qu'une dose du vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons ou du vaccin méningococcique C conjugué, en deux sites d'injection différents.

Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le 13-valent, pour les enfants âgés de moins de 2 ans (*cf. schémas vaccinaux Tableau 1 page 322*) :

– ayant débuté leur vaccination avec un vaccin conjugué 7-valent, le remplacement

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

34. Dirigé contre 13 sérotypes de *Streptococcus pneumoniae* : 1, 3, 4, 5, 6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F, 23F.

35. Dirigé contre les 7 sérotypes suivants : 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F.

des doses restant à administrer par le vaccin conjugué 13-valent est recommandé ;
– ayant reçu un schéma de vaccination complet (primo-vaccination et rappel) avec le vaccin conjugué 7-valent, une dose de rattrapage avec le vaccin conjugué 13-valent est recommandée au moins deux mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois.

Recommandations particulières

1 – Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé de contracter une infection invasive à pneumocoque (IIP) (*cf. ci-dessous la liste des risques pour les enfants de 2 ans à moins de 5 ans*), le maintien d'un **schéma vaccinal** comprenant **trois** injections du **vaccin pneumococcique conjugué 13-valent**[34] à un mois d'intervalle (la première injection étant faite à l'âge de 2 mois), suivies d'un **rappel** entre 12 et 15 mois, est recommandé.

Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le 13-valent :
– **pour les prématurés (*cf. schémas vaccinaux Tableau 2 page 322*) :**
  • ayant débuté leur vaccination avec un vaccin conjugué 7-valent, le remplacement des doses restant à administrer par le vaccin 13-valent est recommandé ;
  • ayant reçu un schéma vaccinal complet (primo-vaccination et rappel) avec le vaccin 7-valent, une dose de rattrapage par le vaccin conjugué 13-valent est recommandée au moins deux mois après l'injection de rappel et avant l'âge de 24 mois.
– **pour les nourrissons à risque élevé d'IIP (*cf. schémas vaccinaux Tableau 3 page 323*) :**
  • ayant débuté leur vaccination avec le vaccin conjugué 7-valent, le remplacement des doses restant à administrer par le vaccin conjugué 13-valent est recommandé auquel s'ajoute une dose supplémentaire du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent réalisée au moins deux mois après la dernière dose de vaccin conjugué 7-valent et avant l'âge de 24 mois ;
  • ayant reçu un schéma vaccinal complet (primo-vaccination et rappel) réalisé en totalité avec le vaccin conjugué 7-valent, deux doses supplémentaires du vaccin pneumococcique conjugué 13-valent sont recommandées, effectuées au moins deux mois après la dernière dose de vaccin 7-valent et avant l'âge de 24 mois.

2 – Pour les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus), non préalablement vaccinés avant 24 mois et appartenant aux groupes à risque élevé d'IIP suivants (*cf. schémas vaccinaux Tableau 4 page 323*) :
– asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
– drépanocytose homozygote ;
– infection à VIH, quel que soit leur statut immunovirologique ;
– 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 ou porteurs d'implants cochléaires.

Le rattrapage vaccinal avec le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent est recommandé en remplacement du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent **et** selon le même schéma comportant **deux doses de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent** à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de **vaccin polyosidique 23-valent** au moins

Schémas vaccinaux

Pour l'ensemble des enfants jusqu'à l'âge de 2 ans :

– les enfants de 2 à 6 mois : une dose de vaccin conjugué 13-valent à 2 mois et à 4 mois avec une dose de rappel à 12 mois ;

– les enfants âgés de 7 à 11 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de vaccin conjugué 13-valent à deux mois d'intervalle et un rappel un an plus tard ;

– les enfants âgés de 12 à 23 mois non vaccinés antérieurement : deux doses de vaccin conjugué 13-valent à au moins deux mois d'intervalle.

Pour les prématurés et les nourrissons à risque élevé d'IIP : une dose de vaccin conjugué 13-valent à 2, 3 et 4 mois avec un rappel entre 12 et 15 mois.

SCHÉMAS À UTILISER PENDANT LA PÉRIODE DE TRANSITION DU VACCIN CONJUGUÉ 7-VALENT VERS LE VACCIN 13-VALENT

TABLEAU 1 Pour les enfants âgés jusqu'à l'âge de 23 mois

Enfants de moins de 2 ans, sans facteurs de risque	2 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 23 mois
Schéma partiellement réalisé avec le vaccin 7-valent	7-valent	**13-valent**	**13-valent**	
	7-valent	7-valent	**13-valent**	
Schéma réalisé en totalité avec le vaccin 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	**Une dose de 13-valent** au moins deux mois après la dose de rappel de 12-15 mois et avant l'âge de 24 mois

TABLEAU 2 Pour les prématurés

Prématurés	2 mois	3 mois	4 mois	12 à 15 mois	16 à 23 mois
Schéma partiellement réalisé avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	**13-valent**	
	7-valent	7-valent	**13-valent**	**13-valent**	
	7-valent	**13-valent**	**13-valent**	**13-valent**	
Schéma réalisé en totalité avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	**Une dose de 13-valent** au moins deux mois après la dose de rappel de 12-15 mois et avant l'âge de 24 mois

Pour les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus), non vaccinés : deux doses de vaccin conjugué 13-valent à deux mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent[1] au moins deux mois après la deuxième dose de vaccin 13-valent.

Pour les adultes à risque élevé d'IIP et les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 5 ans et plus : une dose de vaccin polyosidique 23-valent tous les cinq ans.

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

TABLEAU 3 Pour les nourrissons à risque élevé d'IIP

Nourrissons à haut risque	2 mois	3 mois	4 mois	12 à 15 mois	Avant 24 mois au moins deux mois après la dose de rappel à 12-15 mois
Schéma partiellement réalisé avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	**13-valent**	**13-valent**
	7-valent	7-valent	**13-valent**	**13-valent**	**13-valent**
	7-valent	**13-valent**	**13-valent**	**13-valent**	**13-valent**
Schéma réalisé en totalité avec le 7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	7-valent	**Deux doses de 13-valent avec un intervalle d'au moins deux mois et avant l'âge de 24 mois**

TABLEAU 4 Pour les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus)

Enfants âgés de 24 à 59 mois à risque élevé d'IIP	M 0	2 mois plus tard	2 mois plus tard	Au moins 2 mois plus tard
Non vaccinés	**13-valent**	**13-valent**	**23-valent (au moins deux mois plus tard)**	
Schéma vaccinal partiellement réalisé	7-valent	**13-valent**	**23-valent**	
	7-valent	7-valent	**13-valent**	**23-valent**
Schéma vaccinal réalisé en totalité	7-valent	7-valent	**23-valent**	**13-valent**

deux mois après la deuxième dose de vaccin conjugué 13-valent.

Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le conjugué 13-valent, les enfants âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus) à risque élevé d'IIP et non préalablement vaccinés avant l'âge de 24 mois :

– ayant reçu, **une vaccination partiellement réalisée** avec :
  • une seule dose de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent : la vaccination sera poursuivie avec une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent suivie du vaccin 23-valent ;
  • deux doses de vaccin pneumococcique conjugué 7-valent : la vaccination sera poursuivie par une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent au moins 2 mois après la dernière dose de vaccin 7-valent et suivie d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins deux mois après ;
– ayant eu **une vaccination réalisée en totalité** (deux doses de vaccin 7-valent et une dose de vaccin 23-valent) :
  • la vaccination sera suivie par une dose de vaccin pneumococcique conjugué 13-valent au moins deux mois plus tard.

3 — Pour les adultes et enfants de 5 ans et plus présentant une pathologie les exposant à un risque élevé d'IIP :

– asplénie fonctionnelle ou splénectomie ;
– drépanocytose homozygote ;
– infection à VIH, quel que soit leur statut immunovirologique ;
– syndrome néphrotique ;
– insuffisance respiratoire ;
– insuffisance cardiaque ;
– patients alcooliques avec hépatopathie chronique ;
– personnes ayant des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque ;

la vaccination est recommandée avec le vaccin polyosidique 23-valent.

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

2.12 VACCINATION CONTRE LA RAGE

Recommandations particulières

La vaccination contre la rage est recommandée pour les personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine[36] (chiroptérologues).

En milieu professionnel

La vaccination contre la rage est recommandée pour les personnels des services vétérinaires, personnels des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être, équarrisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs.

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 ; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

Rage

Schéma vaccinal

En pré-exposition : trois injections aux jours 0, 7 et 21 ou 28. Rappel un an plus tard ; puis tous les cinq ans.

L'évaluation de la nécessité du traitement en post-exposition et la réalisation de ce traitement ne sont pratiquées que dans les centres de vaccination antirabique.

36. 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). Disponible sur le site Internet du ministère chargé de la santé :
En ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_CSHPF_du_14_janvier_2005.pdf

2.13 VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE, LES OREILLONS ET LA RUBÉOLE

Recommandations générales

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 jusqu'en 2008.

Depuis 2008, une épidémie de rougeole sévit en France liée à un taux de couverture vaccinale insuffisant pour éliminer la maladie[37] (90 % pour une dose à l'âge de 24 mois en 2007[38]) et un rattrapage vaccinal insuffisant conduisant à un nombre important d'adolescents et de jeunes adultes non immunisés[39]. Plus de 7000 cas ont été notifiés entre le 1er janvier 2008 et le 31 décembre 2010. La distribution des cas en fonction de l'âge a évolué entre 2008 et 2010 : une augmentation de la proportion de personnes âgées de moins d'un an et de 20 à 29 ans est notée. Parmi les cas déclarés en 2010, la proportion de personnes vaccinées avec une dose atteint 22 % chez celles nées entre 1980 et 1991, alors qu'elle n'est que de 12 % pour l'ensemble des cas.

L'augmentation de la couverture vaccinale à deux doses des enfants avant l'âge de 2 ans (qui doit atteindre au moins 95 % pour la première dose et 80 % pour la seconde), l'administration plus précoce de la seconde dose et le rattrapage des sujets réceptifs (adolescents et jeunes adultes) devraient permettre à terme l'interruption de la transmission des trois maladies.

Populations concernées

Tous les enfants, à l'âge de 24 mois, devraient avoir reçu deux doses du vaccin trivalent 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.

Dans l'hypothèse où la seconde dose n'a pu être effectuée au cours de la deuxième année, elle peut être administrée plus tard.

Les personnes nées depuis 1980 devraient avoir reçu au total deux doses de vaccin trivalent, en respectant un délai minimum d'un mois entre les deux doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies.

Recommandations particulières

Il est recommandé d'avancer la première dose de vaccin **dès l'âge de 9 mois** avec un vaccin trivalent pour les enfants gardés en collectivité ; dans ce cas, l'administration de la deuxième dose du vaccin trivalent est recommandée entre 12 et 15 mois et suffit.

Recommandations autour d'un cas de rougeole

Dans le cadre du plan d'élimination de la rougeole, des mesures préventives vaccinales[40] pour les personnes potentielle-

37. Site du ministère chargé de la Santé – Plan d'élimination de la rougeole et de la rubéole congénitale en France – 2005/2010. En ligne : http://www.sante-sports.gouv.fr/plan-national-d-elimination-de-la-rougeole-et-de-la-rubeole-congenitale.html

38. Drees. L'état de santé de la population en France ; Rapport 2009-2010 — Indicateurs associés à la loi relative à la politique de santé publique du 9 août 2004 : Objectif 42 — page 208.

39. BEH n° 39-40 (20 octobre 2009) Numéro thématique — Rougeole : données sur une épidémie en France et en Europe en 2008. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/39_40/beh_39_40_2009.pdf

InVS. Rougeole : données de déclaration obligatoire de la rougeole – Bilans régulièrement actualisés sur : En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/rougeole/donnees_epidemio_rougeole.htm

40. *Cf.* Circulaire DGS/RI1/2009/334 du 4 novembre 2009 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 : En ligne : http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/09_334topdf.pdf

ment réceptives[41] exposées à un cas de rougeole sont recommandées. Ces mesures concernent les contacts autour d'un cas clinique ou confirmé biologiquement pour les contacts proches[42], et les contacts d'un cas confirmé biologiquement dans les autres collectivités :

– enfants âgés de 6 à 8 mois : une dose de vaccin monovalent dans les 72 heures suivant le contage présumé (dans ce cas, le sujet recevra par la suite deux doses de vaccin trivalent suivant les recommandations du calendrier vaccinal) ;

– enfants âgés de 9 à 11 mois non encore vaccinés (*cf. recommandations particulières*) : une dose de vaccin trivalent dans les 72 heures suivant le contage présumé, la seconde dose sera administrée entre 12 et 15 mois ;

– personnes âgées de plus de 1 an et nées depuis 1980 : mise à jour du calendrier vaccinal pour atteindre deux doses de vaccin trivalent ;

– professionnels de santé ou personnels en charge de la petite enfance, sans antécédent de rougeole ou n'ayant pas reçu deux doses de vaccin trivalent, quelle que soit leur date de naissance : une dose de vaccin trivalent.

L'administration d'une dose de vaccin, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas peut éviter de plus la survenue de la maladie. Elle reste préconisée même si ce délai est dépassé. La vaccination antirougeoleuse 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.

Recommandations en situation de cas groupés de rougeole[43]

En situation de cas groupés, des mesures vaccinales particulières et supplémentaires sont proposées. Elles reposent sur la notion qu'en situation épidémique, la plupart des cas sont confirmés épidémiologiquement et que la valeur prédictive positive du diagnostic clinique est plus élevée qu'en situation endémique. La vaccination est ainsi recommandée aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire.

En plus des recommandations autour d'un cas, toutes les personnes, y compris celles nées avant 1980, sans antécédent connu de rougeole devraient compléter leur vaccination jusqu'à obtenir en tout deux doses de vaccin trivalent.

De la même manière, l'administration d'une dose de vaccin, telle que préconisée ci-dessus, réalisée dans les 72 heures qui suivent le contact avec un cas, peut éviter de plus la survenue de la maladie. Elle reste préconisée même si ce délai est dépassé.

Dans tous les cas, lorsque la situation requiert deux doses, l'intervalle entre celles-ci sera de un mois au moins.

Risque d'exposition à la rubéole

Les femmes nées avant 1980 non vaccinées contre la rubéole, pour qui la vaccination contre la rubéole est recommandée, doivent recevoir une dose de vaccin trivalent (rougeole, rubéole, oreillons) au lieu d'un vaccin rubéoleux seul. Cette vaccination peut être pratiquée lors d'une consultation de contraception ou prénuptiale par exemple. Les sérologies pré-vaccinales et post-vaccinales ne sont pas utiles. 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

41. Personne sans antécédent certain de rougeole ou n'ayant pas reçu deux doses de vaccin par le passé.

42. Entourage familial (personnes de la famille vivant sous le même toit), enfants et adultes de la même section en crèche ou en halte-garderie, enfants et adultes exposés au domicile de garde quand le cas est gardé par une assistante maternelle.

43. Survenue de 3 cas ou plus de rougeole parmi lesquels au moins un cas a été confirmé biologiquement, dans une même zone géographique et sur une période de temps limitée. Le nombre est ramené à 2 cas ou plus si les cas fréquentent une même collectivité (école, colonie de vacances, crèche…).

pas lieu de revacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

Pour les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité[44], ou à défaut au plus tôt après la sortie.

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.

En milieu professionnel

Les personnes nées avant 1980, non vaccinées et sans antécédent connu de rougeole ou de rubéole, qui exercent des professions de santé en formation, à l'embauche ou en poste, devraient recevoir une dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole. Les personnes travaillant dans les services accueillant des patients à risque de rougeole grave (immunodéprimés) devraient être vaccinées en priorité.

Les professionnels en charge de la petite enfance devraient aussi recevoir une dose de vaccin trivalent rougeole-oreillons-rubéole.

Pour l'ensemble de ces personnels dont les antécédents de vaccination ou de rougeole sont incertains, la vaccination peut être pratiquée sans qu'un contrôle sérologique préalable soit systématiquement réalisé.

Au contact d'un cas, il est recommandé l'administration d'une dose de vaccin trivalent à tous les personnels susceptibles d'être ou d'avoir été exposés pour lesquels il n'existe pas de preuve biologique de rougeole antérieure ou qui n'ont pas reçu auparavant une vaccination complète à deux doses. Cette vaccination, si elle est réalisée dans les 72 heures qui suivent un contact avec un cas, peut éviter la survenue de la maladie. Elle reste préconisée même si ce délai est dépassé.

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 ; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

Rougeole, oreillons, rubéole

Schémas vaccinaux

– Enfants âgés de 12 à 24 mois : une dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole à 12 mois et une deuxième dose entre 13 et 24 mois.
– Pour les enfants accueillis en collectivité avant l'âge d'un an : une dose de vaccin trivalent à 9 mois et une deuxième dose entre 12 et 15 mois.
– Les personnes nées depuis 1980 et âgées de plus de 24 mois : deux doses au total de vaccin trivalent, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies.

2.14 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'application[45], 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.

Recommandations particulières

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 tuberculinique préalable. Chez

44. Cette vaccination peut être pratiquée par les sages-femmes : *cf.* arrêté du 10 janvier 2011 modifiant l'arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer.
En ligne : http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20050403&numTexte=12&pageDebut=06061&pageFin=06061

45. 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.

les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

L'intradermoréaction (IDR) 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 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 VIH[46].

Sont considérés comme enfants à risque élevé 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 Ile-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 2004[47]. En conséquence, l'IDR à la tuberculine à 5 unités (Tubertest®) n'a pas lieu d'être pratiquée à titre systématique, notamment après la vaccination par le BCG. Elle doit être pratiquée :

1 – pour vérifier l'absence de tuberculose avant vaccination, excepté chez les nourrissons de moins de 3 mois qui sont vaccinés sans test préalable ;

2 – au cours des enquêtes autour d'un cas de tuberculose ;

3 – comme aide au diagnostic de la tuberculose ;

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

En milieu professionnel[48]

Une **intradermoréation** à 5 unités de tuberculine liquide (IDR) est obligatoire pour certaines études et professions. Le résultat

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

47. 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 tuberculiniques (*JO* n° 174 du 29 juillet 2004), Circulaire n°DGS/SD5C/2004/373 du 11 octobre 2004 relative à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et à la pratique des tests tuberculiniques.

48. Vaccinations obligatoires pour les étudiants, personnels des établissements de santé et autres établissements, services et structures visés par les articles L. 3112-1, R. 3112-1 alinéa C et R. 3112-2 du Code de la santé publique.

de sa mesure doit être noté, il servira de test de référence.

Bien que le HCSP ait recommandé, dans son avis du 5 mars 2010, la levée de l'obligation de vaccination par le BCG pour les professionnels concernés, la réglementation n'a pas été modifiée. Une vaccination par le BCG, même ancienne, reste exigée à l'embauche pour les étudiants et les professionnels mentionnés aux articles R. 3112-1 (alinéa C) et R. 3112-2 du Code de la santé publique (en l'absence d'IDR positive[49]).

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 BCG[49].

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 ; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

Tuberculose

Schéma vaccinal

Pour les enfants à risque élevé de tuberculose :
– de la naissance à l'âge de 2 mois révolus : 0,05 ml de BCG par voie intradermique sans IDR préalable ;
– entre 3 et 11 mois révolus : 0,05 ml de BCG par voie intradermique après IDR négative ;
– à partir de l'âge de 12 mois : 0,1 ml de BCG après IDR négative.

49. Arrêté du 13 juillet 2004 relatif à la pratique de la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et aux tests tuberculiniques, qui détermine les conditions dans lesquelles la cicatrice pourra être considérée comme une preuve d'une vaccination par le BCG.
En ligne : http://www.legifrance.gouv.fr/jopdf/common/jo_pdf.jsp?numJO=0&dateJO=20040729&numTexte=48&pageDebut=13511&pageFin=13512

2.15 VACCINATION CONTRE LA TYPHOÏDE

En milieu professionnel

La vaccination contre la typhoïde est obligatoire pour les personnels de laboratoire d'analyses de biologie médicale, visés par l'article L. 3111-4 du CSP. Cette obligation ne concerne que les personnels exposés au risque de contamination (soit essentiellement les personnes qui manipulent des selles).

Risques chez les voyageurs

Cf. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 ; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010.

Typhoïde

Schéma vaccinal

Une injection puis une revaccination tous les trois ans.

2.16 VACCINATION CONTRE LA VARICELLE

Recommandations particulières

Dans son avis du 5 juillet 2007, le HCSP n'a pas recommandé dans une perspective de santé publique, la vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois.

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour :
– les adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle ou dont l'histoire est douteuse ; un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué dans ce cas ;
– les 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 ;
– les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle (ou dont l'histoire est

douteuse) dans les suites d'une première grossesse ;
– les adultes de plus de 18 ans exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent 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 ;
– toute personne sans antécédent de varicelle (ou dont l'histoire est douteuse) et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées (les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant dix jours) ;
– les enfants candidats receveurs, dans les six mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle (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) ;

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

En milieu professionnel

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour les personnes sans antécédent 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 gynéco-obstétrique, néonatologie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie).

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

Varicelle

Schéma vaccinal

Deux doses avec un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième dose.

Pour information

Autres vaccins ayant fait l'objet d'un avis du HCSP

Vaccination contre l'encéphalite à tiques

Le HCSP 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 cette vaccination aux personnes résidant en France comme prévention de l'encéphalite centre-européenne à tiques *(cf. recommandations sanitaires pour les voyageurs 2010 ; BEH n° 21-22 du 1er juin 2010)*.

Vaccination contre les infections à rotavirus

Dans son avis du 28 mai 2010, le HCSP ne recommande pas la vaccination antirotavirus systématique pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois. En revanche, il recommande la poursuite de la mise en œuvre des mesures destinées à améliorer la prise en charge des gastro-entérites aiguës chez le nourrisson et les pratiques de la réhydratation orale, comme indiqué dans l'avis du Conseil supérieur d'hygiène publique du 5 décembre 2006.

Vaccination contre le zona

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

3. CALENDRIER VACCINAL 2011. TABLEAUX SYNOPTIQUES

3.1 TABLEAU DES VACCINATIONS RECOMMANDÉES CHEZ LES ENFANTS ET LES ADOLESCENTS EN 2011

Vaccins	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
Recommandations générales											
Diphtérie (D), Tétanos (T) Poliomyélite inactivé (Polio)		DT Polio	DT Polio	DT Polio		DT Polio		DT Polio[1]	DT Polio		dT Polio[2]
Coqueluche acellulaire (Ca)		Ca	Ca	Ca		Ca			Ca		
Haemophilus influenzae b (Hib)		Hib	Hib	Hib		Hib					
Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B					
Méningocoque C (vaccin conjugué)					1 dose						
Pneumocoque (Pn conj)		Pn[3] conj		Pn conj	Pn conj						
Rougeole(R) Rubéole (R) Oreillons (O)					1re dose (à 9 mois si collectivité)	2e dose entre 13 et 24 mois (de 12 à 15 mois si collectivité)					
Papillomavirus humains (HPV)										3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)	
Rattrapage											
Coqueluche acellulaire (ca)											1 dose dTcaPolio[4] si non vacciné à 11-13 ans
Hépatite B							3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois ou 2 doses selon le schéma 0, 6 mois[5] de 11 à 15 ans révolus				
Méningocoque C (vaccin conjugué)								1 dose[6]			
Papillomavirus humains (HPV)											3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes filles de 15 à 18 ans)[7]
RRO							2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure				

Vaccins	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans
Populations particulières et à risque											
BCG	1 dose recommandée **dès la naissance** si enfant à risque élevé de tuberculose[8]										
Grippe					1 dose annuelle si personne à risque[9], à partir de l'âge de 6 mois						
Hépatite A					2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers[10], à partir de 1 an						
Hépatite B	Nouveau-né de mère Ag HBs positif[11] : 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois										3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois si risques[12]
Méningocoque C (vaccin conjugué)		1 dose ou 2 doses (plus rappel) selon l'âge, si exposition à un risque particulier[13]									
Méningocoque ACYW135							1 dose si présence de facteurs de risque particuliers[14]				
Pneumocoque		Si risque[15] : 1 dose de Pn conj à 2, 3 et 4 mois					Si risque entre 24 à 59 mois[16] et non vaccinés antérieurement : 2 doses de Pn conj et 1 dose de Pneumo 23	Si risque à partir de 5 ans[17] : 1 dose de Pneumo 23 tous les cinq ans			
Varicelle					2 doses[18] selon un schéma dépendant du vaccin utilisé, chez des enfants au contact de personnes à risque ou candidats à une greffe				2 doses chez adolescents[19] de 12 à 18 ans sans antécédent et sérologie négative (sérologie facultative)		

NB : les vaccins indiqués sur fond grisé existent sous forme combinée.

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 ce qui imposerait des injections répétées. Il suffit de reprendre ce programme au stade où il a été interrompu et de compléter la vaccination en tenant compte du nombre de doses manquantes et de l'âge de la personne.

1. Le vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (dTPolio) peut être utilisé en cas de pénurie du vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, à partir de l'âge de 6 ans (AMM provisoire).

2. dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).

3. Pn conj : vaccin pneumococcique conjugué 13-valent.

4. dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

5. Ce schéma vaccinal à 2 doses n'est possible qu'avec les vaccins ayant l'AMM pour cette indication (Engerix B® 20 µg ou Genhevac B® Pasteur 20 µg) en respectant un intervalle de 6 mois entre les 2 doses. Le vaccin Engerix B® 10 µg n'est pas adapté au schéma vaccinal à 2 doses.

6. Durant la période initiale de mise en place de la vaccination systématique des nourrissons de 12 à 24 mois et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à une dose est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

7. La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapport sexuel ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

8. Les enfants à risque élevé de tuberculose répondent à l'un des critères suivants : nés dans un pays de forte endémie tuberculeuse ; dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays ; devant séjourner au moins un mois d'affilée dans l'un de ces pays ; ayant des antécédents familiaux de tuberculose (collatéraux ou ascendants directs) ; résidant en Île-de-France ou en Guyane ; 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, etc.) ou en contact régulier avec des adultes originaires d'un pays de forte endémie.

9. Sont concernés :
a. les enfants à partir de l'âge de 6 mois s'ils sont atteints des pathologies spécifiques suivantes :
– affections broncho-pulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
– insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
– maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyper-réactivité bronchique ;
– dysplasies broncho-pulmonaires ;
– mucoviscidose ;
– cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
– insuffisances cardiaques graves ;
– valvulopathies graves ;
– troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
– maladies des coronaires ;
– antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
– formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
– paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
– néphropathies chroniques graves ;
– syndromes néphrotiques ;
– drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytoses ;
– diabètes de type 1 et de type 2 ;
– déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines, personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
b. l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave ;
c. pour les enfants et adolescents séjournant dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

10. Sont concernés : **a.** les jeunes de plus de un an séjournant dans des structures collectives pour l'enfance et la jeunesse handicapée ; **b.** les enfants atteints de mucoviscidose ou de pathologie hépatobiliaire chronique susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues aux virus de l'hépatite B et de l'hépatite C) ; **c.** les enfants

des familles dont l'un au moins des membres est originaire d'un pays de haute endémicité et susceptibles d'y séjourner ; **d.** les personnes dans l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A.

11. 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 mois) 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 HBs et anticorps anti-HBs, au mieux un à quatre mois après la dernière dose vaccinale.

12. Sont exposés à un risque particulier les adolescents : **a.** accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; **b.** accueillis dans les institutions psychiatriques ; **c.** ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; **d.** voyageurs ou résidents dans des pays de moyenne ou forte endémie (après évaluation des risques) ; **e.** toxicomanes utilisant des drogues parentérales ; **f.** susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou de médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, etc.) ; **g.** candidats à une greffe d'organe, de tissus ou de cellules ; **h.** entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; **i.** partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs.

13. La vaccination est recommandée pour les personnes non vaccinées contacts d'un cas d'infection invasive à méningocoque C et pour les enfants (jusqu'à l'âge de 2 ans) ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5A ou asplèniques ; selon le schéma suivant : pour les nourrissons entre l'âge de 2 mois et 1 an 2 doses à au moins deux mois d'intervalle et 1 rappel entre 12 et 24 mois ; pour les personnes à partir de l'âge de 1 an : 1 dose.

14. La vaccination est recommandée, avec une dose du vaccin tétravalent conjugué, pour les personnes (à partir de l'âge de 2 ans) ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5A ou asplèniques.

15. Une dose complémentaire de vaccin pneumococcique conjugué est recommandée à 3 mois (avec un rappel entre 12 et 15 mois) pour les prématurés et les nourrissons à haut risque de faire une infection invasive à pneumocoque, (c'est-à-dire présentant l'une des affections suivantes : asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; drépanocytose homozygote ; infection par le VIH ; déficits immunitaires congénitaux ou secondaires à une insuffisance rénale chronique ou un syndrome néphrotique, à 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).

16. Pour les enfants à risque de 24 à 59 mois (*cf.* ci-dessus note n° 15) non préalablement vaccinés, la vaccination pneumococcique est recommandée selon le schéma suivant : 2 doses de vaccin conjugué Pn13 à 2 mois d'intervalle suivies d'une dose de vaccin polyosidique 23-valent au moins deux mois après la 2e dose de vaccin conjugué.

17. À partir de l'âge de 5 ans sont considérées comme à risque élevé d'infections à pneumocoque les personnes atteintes de : **a.** asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; **b.** drépanocytose homozygote ; **c.** infection à VIH ; d syndrome néphrotique ; **e.** insuffisance respiratoire ; **f.** insuffisance cardiaque ; **g.** antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

18. Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge ; recommandé chez des enfants, sans antécédent de varicelle et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées ou candidats receveurs d'une greffe d'organe.

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

3.2 TABLEAU DES RECOMMANDATIONS VACCINALES CHEZ LES ADULTES EN 2011 (EN DEHORS DES VACCINATIONS EN MILIEU PROFESSIONNEL)

Vaccins contre	18-23 ans	24 ans	26-28 ans	30-45 ans	46-64 ans	65 ans et plus
Recommandations générales						
Diphtérie (d) Tétanos (T) Poliomyélite (Polio)			1 dose dTPolio[1] y substituer 1 dose dTcaPolio[4] si pas de vaccination coqueluche depuis dix ans	1 dose dTPolio tous les dix ans		
Coqueluche acellulaire (ca)						
Grippe						1 dose annuelle
Rattrapage						
Coqueluche				Substituer une fois 1 dose dTcaPolio en l'absence de vaccination coquelucheuse antérieure à l'âge adulte		
Méningocoque C (vaccin conjugué)	1 dose[2]					
Papillomavirus humains (HPV)	3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes femmes de 18 à 23 ans[3]					
Rougeole (R) Rubéole (R) Oreillons (O)	Atteindre 2 doses au total chez les personnes âgées de 18 ans à 31 ans révolus en 2011					
Rubéole				1 dose de RRO chez les femmes non vaccinées		
Populations particulières et à risque						
Coqueluche acellulaire (ca)	1 dose de dTcaPolio[4] **une fois** pour : les adultes ayant le projet d'être parent (cocooning), les membres de la famille lors d'une grossesse et la mère en post-partum, (**délai minimal de deux ans** entre 1 dose de dTPolio et 1 dose de dTcaPolio)					
Grippe	1 dose annuelle si risque particulier[5]					
Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier[6]					
Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier[7]					
Méningocoque ACYW135	1 dose de vaccin conjugué tétravalent chez les personnes ayant un déficit en complément ou en properdine, recevant un traitement anti-C5A ou aspléniques					
Pneumocoque (vaccin Pn23)	1 dose tous les cinq ans si personne à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque[8]					
Varicelle	2 doses[9] si risque particulier					

1. dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une dose réduite d'anatoxine diphtérique (d).

2. Durant la période initiale de mise en place de la vaccination systématique des nourrissons de 12 à 24 mois et en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à une dose est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

3. La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapport sexuel ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

4. dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

5. Pour les adultes, y compris les femmes enceintes,
a. sont concernés les individus atteints de pathologies spécifiques :
- affections bronchopulmonaires chroniques répondant aux critères de l'ALD 14 (asthme et BPCO) ;
- insuffisances respiratoires chroniques obstructives ou restrictives quelle que soit la cause, y compris les maladies neuromusculaires à risque de décompensation respiratoire, les malformations des voies aériennes supérieures ou inférieures, les malformations pulmonaires ou les malformations de la cage thoracique ;
- maladies respiratoires chroniques ne remplissant pas les critères de l'ALD mais susceptibles d'être aggravées ou décompensées par une affection grippale, dont asthme, bronchite chronique, bronchiectasies, hyperréactivité bronchique ;
- dysplasies bronchopulmonaires ;
- mucoviscidose ;
- cardiopathies congénitales cyanogènes ou avec une HTAP et/ou une insuffisance cardiaque ;
- insuffisances cardiaques graves ;
- valvulopathies graves ;
- troubles du rythme graves justifiant un traitement au long cours ;
- maladies des coronaires, - antécédents d'accident vasculaire cérébral ;
- formes graves des affections neurologiques et musculaires (dont myopathie, poliomyélite, myasthénie, maladie de Charcot) ;
- paraplégies et tétraplégies avec atteinte diaphragmatique ;
- néphropathies chroniques graves ;
- syndromes néphrotiques ;
- drépanocytoses, homozygotes et doubles hétérozygotes S/C, thalasso-drépanocytoses ;
- diabètes de type 1 et de type 2 ;
- déficits immunitaires primitifs ou acquis (pathologies oncologiques et hématologiques, transplantation d'organe et de cellules souches hématopoïétiques, déficits immunitaires héréditaires, maladies inflammatoires et/ou auto-immunes recevant un traitement immunosuppresseur), excepté les personnes qui reçoivent un traitement régulier par immunoglobulines, personnes infectées par le VIH quel que soit leur âge et leur statut immunovirologique ;
b. l'entourage familial des nourrissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque de grippe grave ;
c. pour les enfants et adolescents séjournant dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

6. Sont concernés : **a.** les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; **b.** les personnes exposées à des risques particuliers :

patients atteints de mucoviscidose, infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dus au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; **c.** les homosexuels masculins.

7. Sont concernés : **a.** les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées ; **b.** les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ; **c.** les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; **d.** les toxicomanes utilisant des drogues parentérales ; **e.** les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, etc.) ; **f.** les candidats à une greffe d'organe, de tissu ou de cellule ; **g.** l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; **h.** les partenaires sexuels d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ; **i.** les personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

8. Sont concernées les personnes avec : **a.** asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; **b.** drépanocytose homozygote ; **c.** infection à VIH ; **d.** syndrome néphrotique ; **e.** insuffisance respiratoire ; **f.** insuffisance cardiaque ; **g.** patients alcooliques avec hépatopathie chronique ; **h.** des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

9. Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de quatre à huit semaines ou de six à dix semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge. La vaccination est recommandée chez les personnes sans antécédent de varicelle (contrôle sérologique possible) : en contact avec des personnes immunodéprimées, chez les femmes en âge de procréer ou dans les suites d'un accouchement et chez les adultes de plus de 18 ans dans les trois jours qui suivent une exposition à la varicelle. La vaccination chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de trois mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

3.3 CALENDRIER DE RATTRAPAGE EN 2011 DES VACCINATIONS RECOMMANDÉES DE BASE POUR LES ENFANTS À PARTIR D'UN AN, LES ADOLESCENTS ET LES ADULTES JAMAIS VACCINÉS

Âge des personnes jamais vaccinées Vaccins	Personnes concernées	Schémas de vaccination et délais minimaux entre les doses	Rappel suivant	Nombre total de doses
1-5 ans				
Diphtérie (D) Tétanos (T), Polio Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	6-7 ans (ou ⩾ 2 ans après le premier rappel)	4
Haemophilus influenzae b (Hib)	Tous			1
Hépatite B	Tous	0, 1 ou 2 mois, 6 mois		3
Méningocoque C (vaccin conjugué)	Tous			1
Pneumocoque (vaccin conjugué)	Enfants âgés de 12 à 23 mois	0, 2 mois (intervalle d'au moins deux mois entre les doses)		2
Rougeole(R), Rubéole (R), Oreillons (O)	Tous	0, 1 mois		2

Âge des personnes jamais vaccinées Vaccins	Personnes concernées	Schémas de vaccination et délais minimaux entre les doses	Rappel suivant	Nombre total de doses
6-10 ans				
DTPolio Coqueluche acellulaire (ca)	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	11-13 ans (ou ⩾ 2 ans après le premier rappel)	4
Hépatite B	Tous	0, 1 ou 2 mois, 6 mois		3
Méningocoque C (conjugué)	Tous			1
ROR	Tous	0, 1 mois		2
11-15 ans				
DTPolio Coqueluche acellulaire (ca)	Tous	0, 2 mois, 8-12mois	Tous les dix ans : dTPolio, dont une fois avec 1 dose dTcaPolio	3 + rappels décennaux
Hépatite B	Tous	0, 6 mois		2
Méningocoque C (conjugué)	Tous			1
Papillomavirus (HPV)	Toute jeune fille de 14 à 15 ans selon critères	0, 1 ou 2 mois, 6 mois		3
ROR	Tous	0, 1 mois		2
16 ans et plus				
dTPolio (d)[1] 1re dose avec ca[2]	Tous	0, 2 mois, 8-12 mois	Tous les dix ans : dTPolio	3 + rappels décennaux
Méningocoque C (conjugué)	Tous jusqu'à l'âge de 24 ans révolus			1
Papillomavirus (HPV)	Jeunes femmes de 16 à 23 ans selon critères	0, 1 ou 2 mois, 6 mois		3
RRO	De 16 à 31 ans révolus en 2011	0, 1 mois		2
RRO[3]	Femmes de 31 ans à 45 ans			1

1. dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une charge réduite d'anatoxine diphtérique (d).

2. dTcaPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

3. Dans le cadre du rattrapage de la vaccination contre la rubéole pour les femmes en âge de procréer.

3.4 VACCINATIONS EN MILIEU PROFESSIONNEL. TABLEAU SYNOPTIQUE

Sont concernés les milieux professionnels dans lesquels les travailleurs peuvent être exposés à des agents biologiques :
– soit du fait d'activités sur des agents biologiques (production industrielle de vaccins, laboratoire d'analyses médicales, recherche en virologie...) ;
– soit du fait d'expositions générées par l'activité professionnelle sans que celle-ci ait des agents biologiques pour objet (soins de santé humaine ou vétérinaire, agriculture...).

Le médecin du travail a un rôle exclusivement préventif qui consiste à éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail (article L. 4622-3 du Code du travail).

Pour toute activité susceptible de présenter un risque d'exposition à des agents biologiques, une évaluation du risque doit être réalisée (article R. 4423-1 du Code du travail). Elle permet d'identifier les travailleurs à risque de maladie professionnelle et pour lesquels des mesures spéciales de protection peuvent être nécessaires. L'employeur recommande, sur proposition du médecin du travail, aux travailleurs non immunisés contre les agents biologiques pathogènes auxquels ils sont ou peuvent être exposés de réaliser, à sa charge, les vaccinations appropriées[50]. La vaccination ne peut en aucun cas se substituer aux protections collectives et individuelles efficaces en milieu de travail

Spécifiquement, dans les établissements de santé, sociaux et médico-sociaux, le médecin du travail veille, sous la responsabilité du chef d'établissement, à l'application des dispositions des articles L. 3111-4 et L. 3112-1 du Code de la santé publique, sur les vaccinations obligatoires (article. R. 4626-25 du Code du travail). **Il serait souhaitable que les établissements de santé favorisent la prévention de la transmission à des patients de maladies infectieuses par le personnel, notamment dans les services accueillant des malades à haut risque. Le médecin du travail, en concertation avec les chefs de service et les médecins traitants, pourrait jouer un rôle dans l'incitation à la pratique des vaccinations recommandées par les autorités de santé**.

50. Selon l'article R. 4426-6 du Code du travail (ancien R. 231-65.1)

TABLEAU 2011 DES VACCINATIONS EN MILIEU PROFESSIONNEL À L'EXCLUSION DES VACCINATIONS RECOMMANDÉES EN POPULATION GÉNÉRALE, POUR LES VOYAGEURS, POUR LES MILITAIRES OU AUTOUR DE CAS DE MALADIE

Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires ou recommandées selon les professions exercées										
	BCG	DT Polio	Coque-luche	Grippe sai-sonnière	Hépa-tite A	Hépa-tite B	Leptos-pirose	Rage	Rougeole (vaccin RRO)	Typhoïde	Varicelle
Santé											
Étudiants des professions médicales, paramédicales ou pharmaceutiques	Obl	Obl	Rec	Rec		Obl			Rec (y compris si nés avant 1980, sans ATCD)		Rec (sans ATCD, séronégatif)
Professionnels des établissements ou organismes de prévention et /ou de soins (liste selon arrêté du 15 mars 1991)	Obl (exposés)	Obl	Rec	Rec		Obl (exposés)					
Professionnels libéraux n'exerçant pas en établissements ou organismes de prévention et/ ou de soins		Rec	Rec	Rec		Rec					
Personnels des laboratoires d'analyses médicales exposés aux risques de contamination : manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être (*cf.* chap. 2-12 et 2-15)	Obl	Obl				Obl (exposés)		Rec (exposés)		Obl (exposés)	
Personnels des entreprises de transport sanitaire	Obl	Obl		Rec		Obl (exposés)					
Services communaux d' hygiène et de santé	Obl	Obl				Obl (exposés)					
Secours											
Personnels des services de secours et d'incendie (SDIS)	Obl	Obl				Obl (exposés)					
Secouristes						Rec					
Services funéraires											
Personnels des entreprises de pompes funèbres, des entreprises de transports de corps avant mise en bière		Obl				Obl (exposés)					

Obl = obligatoire. Rec = recommandé. Exposés = à un risque professionnel évalué par médecin du travail. ATCD = antécédent.

Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires ou recommandées selon les professions exercées										
	BCG	DT Polio	Coque-luche	Grippe sai-sonnière	Hépa-tite A	Hépa-tite B	Leptos-pirose	Rage	Rougeole (vaccin RRO)	Typhoïde	Varicelle
Social et médico-social											
Personnels des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées	Obl	Obl			Rec	Obl (exposés)					
Personnels des établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés	Obl	Obl				Obl (exposés)					
Personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées	Obl (exposés)	Obl		Rec		Obl (exposés)					
Personnels des services sanitaires de maintien à domicile pour personnes âgées	Obl (exposés)	Obl		Rec		Obl (exposés)					
Personnels des établissements de garde d'enfants d'âge pré-scolaire (crèches, halte-garderie, etc.)	Obl	Obl	Rec		Rec	Obl (exposés)			Rec (y compris si nés avant 1980, sans ATCD)		Rec (sans ATCD, séronégatif)
Assistantes maternelles	Obl		Rec		Rec						Rec (sans ATCD, séronégatif)
Personnels des établissements et services sociaux concourant à la protection de l'enfance (dont les pouponnières)	Obl	Obl	Rec (petite enfance)			Obl (exposés)			Rec (y compris si nés avant 1980, sans ATCD) (petite enfance)		Rec (sans ATCD, séronéga-tif) (petite enfance)
Personnels des établissements, services ou centres sociaux et personnes inscrites dans les établissements préparant aux professions à caractère social	Obl										Rec (sans ATCD, séronégatif)
Éducation nationale											
Personnels exerçant dans les écoles maternelles	Obl										
Services aux particuliers											
Personnels des blanchisseries		Obl				Obl (exposés)					
Personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective					Rec						
Tatoueurs						Rec					
Assainissement / Environnement											
Personnels de traitement des eaux usées (dont stations d'épuration)					Rec		Rec (exposés)				

Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires ou recommandées selon les professions exercées										
	BCG	DT Polio	Coque-luche	Grippe sai-sonnière	Hépa-tite A	Hépa-tite B	Leptos-pirose	Rage	Rougeole (vaccin RRO)	Typhoïde	Varicelle
Égoutiers						Rec	Rec (exposés)				
Éboueurs						Rec					
Police											
Policiers						Rec					
Justice et administration pénitentiaire											
Personnels des établissements pénitentiaires (gardiens de prison)	Obl					Rec					
Personnels des services de probation et des établissements ou services de la protection judiciaire de la jeunesse	Obl										
Agriculture, eaux, forêts et péche, dont services vétérinaires											
Personnels des services vétérinaires								Rec			
Personnels manipulant du matériel pouvant être contaminé par le virus rabique : équarrisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs. (*cf.* chap. 2.12)								Rec			
Personnes exerçant une activité professionnelle dans les cadres suivants : (*cf.* chap. 2.8) - curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges, - activités liées à la pisciculture en eaux douces, - certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêche, - certaines activités spécifiques aux DOM-TOM							Rec (exposés)				
Tourisme et transports											
Personnels navigant des bateaux de croisière et des avions				Rec							
Personnels de l'industrie des voyages accompagnant des groupes de voyageurs (guides)				Rec							

Obl = obligatoire. Rec = recommandé. Exposés = à un risque professionnel évalué par médecin du travail. ATCD = antécédent.

4. INFORMATIONS GÉNÉRALES

– **Le Guide des vaccinations** actualisé en 2008, diffusé par l'INPES, disponible sur le site Internet de l'INPES : http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide_2008/index.htm et sur le site Internet du ministère de la Santé : http://www.sante-sports.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_-_Edition_2008.pdf

– **Recommandations sanitaires pour les voyageurs** 2010 (à l'attention des professionnels de santé) : BEH n° 21-22 du 1er juin 2010. Consultable sur le site de l'InVS : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/21_22/beh_21_22_2010.pdf

5. LISTE DES AVIS DU HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE (HCSP) RELATIFS À LA VACCINATION PUBLIÉS DEPUIS LA PARUTION DU CALENDRIER VACCINAL 2010

Ces avis sont disponibles sur le site Internet du Haut Conseil de la santé publique à l'adresse suivante : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?ae=avisrapportsdomaine&clefdomaine=1&menu=09

– Avis du HCSP du 05 mars 2010 relatif à l'obligation de vaccination par le BCG des professionnels listés aux articles L. 3112-1, R. 3112-1 C et R. 3112-2 du Code de la santé publique.

– Avis du HCSP du 23 avril 2010 relatif à la stratégie vaccinale grippe pour la saison 2010-2011.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif à la vaccination par le vaccin contre la grippe par voie intradermique Intanza® 15 µg.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre la grippe saisonnière Intanza® 15 µg.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin quadrivalent diphtérie-tétanos-polio-coqueluche Boostrixtetra®.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin quadrivalent diphtérie-tétanos-polio-coqueluche Repevax®.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre l'hépatite B Engerix B®.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre l'hépatite B Genhevac B®.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre l'hépatite B HBVax Pro®.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin rougeole-rubéole-oreillons Priorix®.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin rougeole-rubéole-oreillons MMRVax Pro®.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre la varicelle Varilrix®.

– Avis du HCSP du 28 mai 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin contre la varicelle Varivax®.

– Avis du HCSP du 25 juin 2010 relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale grippe, saison 2010-2011.
– Avis du HCSP du 25 juin 2010 relatif à la stratégie vaccinale grippe à La Réunion, saison 2010.
– Avis du HCSP du 25 juin 2010 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®.
– Avis du HCSP du 24 septembre 2010 relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale grippe, saison 2010-2011, suite à la déclaration officielle de fin de pandémie par l'OMS.
– Avis du HCSP du 29 octobre 2010 relatif à la vaccination par le vaccin contre la grippe par voie intradermique Intanza® 15 µg.
– Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à la vaccination contre les infections à papillomavirus humains des jeunes filles âgées de 14 à 23 ans.
– Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à l'actualisation de la liste des sujets éligibles à la vaccination contre la grippe saisonnière.
– Avis complémentaire du HCSP du 17 décembre 2010 relatif à l'utilisation du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®.
– Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin méningococcique conjugué tétravalent A, C, Y, W135 Menveo®.
– Avis du HCSP du 17 décembre 2010 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin intradermique contre la grippe saisonnière Intanza® 15 µg.
– Avis du HCSP du 29 décembre 2010 relatif à l'actualisation de la stratégie vaccinale contre la grippe 2010-2011.
– Avis du HCSP du 21 janvier 2011 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humains quadrivalent Gardasil®.
– Avis du HCSP du 21 janvier 2011 relatif aux mentions minimales obligatoires pour la publicité du vaccin papillomavirus humains bivalent Cervarix®.
– Avis du HCSP du 11 février 2011 relatif à l'actualisation des recommandations vaccinales contre la rougeole pour les adultes.

Cet avis ne peut être diffusé que dans son intégralité sans suppression ni ajout.

GUIDE THÉORIQUE

351 | Principes et bases immunologiques de la vaccination

363 | Mise au point des vaccins, mise sur le marché et surveillance des effets indésirables

369 | Élaboration de la politique vaccinale

385 | Réparation, indemnisation et responsabilité

395 | Suivi et évaluation des programmes de vaccination

416 | Opinions et comportements vis-à-vis de la vaccination

Principes et bases immunologiques de la vaccination

GÉNÉRALITÉS

DÉFINITION ET OBJECTIFS GÉNÉRAUX

La pénétration d'un agent « pathogène » (virus, bactérie, etc.) 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. 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 (amélioration 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 l'immunisation 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, etc. C'est à cette

époque que le terme de « vaccination » a été utilisé, en hommage à Jenner. 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), etc.

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, etc.) 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
XVIIIe siècle	
1798	Variole
XIXe siècle	
1885	Rage
1896	Typhoïde, choléra
XXe siècle	
1923	Anatoxine diphtérique
1926	Anatoxine tétanique
1927	BCG
1936	Fièvre jaune
1945	Grippe
1955	Poliomyélite
1963	Rougeole
1967	Oreillons
1969	Rubéole
1980	*Haemophilus influenzae* b conjugué
1981	Hépatite B
1992	Encéphalite japonaise
1995	Varicelle, hépatite A
1998	Rotavirus
XXIe siècle	
2005	Zona
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 exposi-*

tion 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 qui pénètrent dans l'organisme peuvent exprimer leur *virulence* (c'est-à-dire leur capacité d'invasion, de prolifération et de production de substances délétères) : 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 de molécules constitutives de l'agent pathogène ou issues de sa production 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 : ils induisent les mêmes défenses immunitaires protectrices que l'infection naturelle. L'objectif de la vaccination préventive est de réaliser cette immunisation 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 de manière à prévenir des manifestations pathologiques.

Certains de ces vaccins sont des agents infectieux *atténués* : ils restent capables de se multiplier chez l'homme et entraînent une infection inapparente ou atténuée stimulant suffisamment l'immunité spécifique protectrice contre l'agent infectieux pathogène (exemple les vaccins contre la rougeole, la rubéole, les 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 antipoliovirus inactivé), des *fractions antigéniques ou sous-unités vaccinantes* : particules virales déshabitées (antigène HBs pour le vaccin contre l'hépatite B ou pseudo-particules 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 mesurer l'immuni-

sation 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 le plus souvent situées à la surface de l'agent infectieux (épitopes) et de s'y fixer spécifiquement par leur « site anticorps ». La neutralisation de l'effet pathogène peut s'effectuer de différentes façons : certains anticorps se fixent aux structures de surface de l'agent pathogène, d'autres aux toxines sécrétées ; d'autres encore interfèrent avec leur adhésion 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 détruire 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, tels les antigènes polyosidiques de pneumocoque (c'est la réaction thymo-indépendante), mais la plupart des antigènes (en particulier protéiques) induisent une réaction immunitaire plus complexe faisant intervenir les lymphocytes T auxiliaires pour produire des anticorps (réaction thymo-dépendante).

Des anticorps de même spécificité peuvent appartenir à différentes classes ou isotypes (IgG, IgA, IgM, etc.) selon leur cinétique et leur 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 situées 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* 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 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 CMH II. 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 lymphocytes producteurs d'IgG ou IgA. Ces lymphocytes B peuvent se différencier en plasmocytes qui produisent et sécrètent des anticorps (surtout au début des IgM) ; une « *maturation d'affinité* » aboutit à la production d'anticorps IgG ou IgA. Cette propriété sera conservée dans les cellules B mémoires. 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 anamnestique

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. Elles laissent la place à des **cellules T mémoires** dont le nombre est maximal deux à six semaines après l'inoculation et se réduit ensuite très lentement. Elles restent généralement détectables

pendant plusieurs années. Elles vont circuler dans l'organisme colonisant la plupart des organes lymphoïdes notamment le thymus.

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 mémoires 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 mémoires** sont le support de la réponse anamnestique 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 mémoires, qui participent également à la réactivation de la réponse immunitaire en anticorps). Cela permet alors un délai de réponse plus court ; les anticorps augmentent plus vite, atteignant des titres 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 une réaction anticipée et intense (phénomène dit « allergique » de Koch) observée lors d'une seconde inoculation d'une mycobactérie. Les cellules T CD4 et CD8 mémoires donnent très rapidement naissance à des taux élevés de nouvelles cellules effectrices (cytotoxiques) et auxiliaires.

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'éviter le développement de l'infection et de le protéger.

Avec l'âge (après 65 ans) et dans diverses situations d'immunodépression (comme le sida), la réactivité aux stimulations antigéniques et notamment aux vaccins s'altère : cette altération concerne notamment l'immunité T dépendante.

CLASSIFICATION DES VACCINS

Les vaccins atténués

Les vaccins atténués sont des agents vivants (bactéries) ou réplicatifs (virus, bactéries) : ils 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 sécrétoires, 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, etc.).

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, ces vaccins 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 vaccinantes* 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 mémoires. 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 mémoires 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-dépendante. 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. La conjugaison des polysaccharides capsulaires des pneumocoques et des méningocoques a permis le développement de vaccins récents particulièrement efficaces.

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 subunitaires. 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 déjà utilisés (comme les squalènes, par exemple) ou sont encore à l'étude. Leur intérêt s'est accru récemment : ils sont recherchés pour permettre d'obtenir une immunisation élevée et durable vis-à-vis d'antigènes peu immunogènes (grippe H5N1) ou dont la durée de protection est incertaine (papillomavirus).

Des **conservateurs** sont utiles pour maintenir la qualité biologique des vaccins et notamment leur asepsie (thiomersal présent dans les multidoses du vaccin de la grippe H1N1 pandémique 2009) ou pour les rendre aptes à supporter des variations physiques (par exemple, thermiques : vaccin de la fièvre jaune).

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 recombinants : le virus atténué de la vaccine, par exemple, peut servir de « producteur » d'une séquence nucléotidique produisant l'épitope désiré. Lors de la réplication virale dans les cellules de l'hôte, on obtient une production antigénique.

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.

Synthèse chimique

La séquence complète des acides aminés de certains peptides vaccinaux a pu être établie. Leur synthèse *in vitro* pour des préparations vaccinales peut être réalisée.

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 (exemples de la rougeole et de la coqueluche) : il faudra dès lors adapter la politique vaccinale et prévoir un nombre suffisant de rappels.
- **L'immunité vis-à-vis de certaines infections doit être entretenue**. Ainsi, l'immunité antitétanique ne peut être stimulée de manière naturelle et nécessitera des *rappels* réguliers. L'immunité antidiphtérique s'estompe dans les pays où les souches toxinogènes ne circulent plus : elle doit être restaurée par une injection de rappel chez les voyageurs se rendant dans des zones du monde où la diphtérie persiste.
- **Pour acquérir une immunité protectrice de base**, deux ou plusieurs injections sont souvent nécessaires (exemple : vaccins contre la diphtérie, la coqueluche, etc.) ; l'intervalle entre les inoculations doit être 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, antibioprophylaxie, etc.). 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 ($\geqslant$ 95 % pour la rougeole).

Certains vaccins bactériens (*Haemophilus influenzae* b, *Neisseria meningitidis* C et *Streptococcus pneumoniae*) sembleraient agir sur le portage des bactéries respectives par les personnes vaccinées : ceci contribue à réduire le risque de contamination des sujets contacts non immunisés et participe à la protection d'une collectivité mais pourrait contribuer aussi à la sélection ou même à l'émergence de nouveaux clones bactériens.

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, etc.) **[tableau II]**.

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
Haemophilus b	5 000	1 500	300–600

Source : Centers for Disease Control, États-Unis.

La combinaison de valences vaccinales dans une même suspension injectable permet de réduire le nombre des injections et donne la possibilité d'immuniser rapidement contre 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.

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, et 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 systématiquement 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'efficience de la vaccination. L'évolution des recommandations vaccinales est la conséquence des enseignements acquis par la pratique, l'évaluation de l'efficacité de chaque vaccination et l'évolution des connaissances sur l'immunité anti-infectieuse spécifique.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf
- Ada G.
  Advances in immunology. Vaccines and vaccination.
  N Eng J Med 2001 ; 345 (14) : p. 1042-1053.
- Beytout J., Laurichesse H., Rey M.
  Vaccinations.
  In : EMC - Maladies infectieuses (traité). Paris : Elsevier-Masson, 2001 ; 80-02-010 : 14 p.
- Clot J.
  Immunité anti-infectieuse : mécanismes, facteurs spécifiques et non spécifiques.
  Rev Prat 1994 ; 44 (18) : p. 2505-2512.
- Lambert P.H., Liu M., Siegrist C.A.
  Can successful vaccines teach us how to induce efficient protective immune responses?
  Nat Med 2005 ; 11 (4 suppl) : S54-65.
- Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales (CMIT).
  Vaccinations.

Mise au point des vaccins, mise sur le marché et surveillance des effets indésirables

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[1]. 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

1. 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'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, depuis le 20 mai 2008, pour les maladies auto-immunes, les maladies virales, les médicaments désignés comme des médicaments orphelins, etc.

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).

Dans ce cas, la publicité est soumise à une autorisation préalable de l'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 et doit être assortie de façon clairement identifiée des mentions minimales in extenso, facilement audibles et lisibles que le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) détermine sur la base de ses avis et ayant pour objet de rappeler les populations cibles du vaccin concerné.

Cette procédure est en cours de révision dans le cadre de la loi sur le médicament.

LE CONTRÔLE DES VACCINS

L'Afssaps 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'Afssaps 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'Afssaps peut aussi procéder au contrôle de vaccins destinés à d'autres pays ou dans le cadre des programmes des agences des Nations unies.

LA SURVEILLANCE DES EFFETS INDÉSIRABLES

Conformément au décret n° 2007-1860 du 26 décembre 2007 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 et produits à usage humain mentionnés à l'article L. 5121-1 du Code de la santé publique, 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 pour la restauration, la correction 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 importantes ou durables, ou provoquant ou prolongeant une hospitalisation, ou se manifestant par une anomalie ou une malformation congénitale.
  - **Effet indésirable inattendu** : un effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne correspondent pas aux informations contenues dans le résumé des caractéristiques du produit.
- Tout médecin, chirurgien-dentiste ou sage-femme ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament

ou produit mentionné à l'article R. 5121-150 du Code de la santé publique, qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance (CRPV) dont il dépend (*voir la liste des CRPV en Annexe 5)*.

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

- La déclaration des effets indésirables médicamenteux s'effectue à l'aide d'une fiche standard (fiche Cerfa ; *voir modèle en Annexe 3*). 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 »).
- Enfin, toute entreprise ou organisme exploitant un médicament ou un produit mentionné à l'article R. 5121-150 du Code de la santé publique est tenu d'enregistrer et de déclarer sans délai au directeur général de l'Afssaps, et au plus tard dans les quinze jours suivant la réception de l'information :

– tout effet indésirable grave et toute transmission d'agents infectieux, survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance par un professionnel de santé ;

– tous les autres effets indésirables graves survenus en France et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, dont il peut prendre connaissance, ou qui ont fait l'objet d'une déclaration répondant aux critères fixés dans les bonnes pratiques de pharmacovigilance ;

– tout effet indésirable grave et inattendu ainsi que toute transmission d'agents infectieux, survenus dans un pays tiers et susceptibles d'être dus à ce médicament ou produit, ayant été portés à sa connaissance.

Élaboration de la politique vaccinale

Les vaccins présentent des caractéristiques spécifiques par rapport à tout autre médicament, dans la mesure où ils sont 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 vaccinale a pour objet de définir la meilleure utilisation possible des vaccins pour protéger une population et les moyens à mettre en œuvre pour y parvenir. Cette politique s'intègre dans la lutte contre les maladies infectieuses et doit s'adapter à l'évolution de leur épidémiologie ; elle doit aussi tenir compte des connaissances médicales et scientifiques, des recommandations internationales (notamment de l'Organisation mondiale de la santé – OMS), des progrès technologiques en matière de vaccins ainsi que de l'évolution sociale qui conduit à des exigences croissantes d'information sur les vaccins et sur leur sécurité, tant de la part du public que des professionnels de santé.

La politique vaccinale, dont le cadre juridique a évolué en 2004, établit des recommandations de vaccination en s'appuyant sur une expertise scientifique, détermine les conditions de prise en charge des vaccins, précise les modalités de réalisation des vaccinations et de diffusion des informations sur ce sujet. Elle établit les conditions de réparation et d'indemnisation d'effets indésirables observés ou de dommages constatés après une vaccination ainsi que les responsabilités des professionnels de santé qui la pratiquent.

LE DISPOSITIF JURIDIQUE

Deux lois de 2004 ont modifié le cadre juridique de la politique en matière de vaccination et ont réaffirmé le rôle de l'État dans ce domaine.

- La loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique a clarifié le rôle de l'État, précisant 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*».

Un décret peut suspendre les obligations prévues par la loi pour tout ou partie de la population, en fonction de l'évolution de la situation épidémiologique et des connaissances médicales et scientifiques.

Cette loi a aussi fixé des objectifs quantifiés[1] concernant les vaccinations : l'objectif n° 39 qui concerne spécifiquement la grippe saisonnière et l'objectif n° 42 qui inclut toutes les autres maladies à prévention vaccinale. Le suivi annuel de ces indicateurs est coordonné par la direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (Drees) du ministère chargé de la Santé.

- La loi n°2004-809 du 13 août 2004 relative aux libertés et responsabilités locales a redonné à l'État la compétence, et donc la responsabilité, sur la mise en œuvre de la politique vaccinale. L'article 71 a modifié le Code de la santé publique (CSP) dont :

– l'article L. 1423-2 indiquant que le département peut, dans le cadre de conventions conclues avec l'État, participer à la mise en œuvre de programmes de santé [...] ;

– l'article L. 3111-11 qui définit les conditions de gratuité des vaccinations et précise le contenu des conventions établies entre l'État et les collectivités territoriales pour les actions de vaccination.

Les services de protection maternelle et infantile (PMI) et les services communaux d'hygiène et de santé, qui participent aussi à la réalisation des vaccinations, n'ont pas été concernés par ce nouveau dispositif dit de « recentralisation », entré en application au 1er janvier 2006.

Moins de la moitié des conseils généraux ont conservé cette activité par convention avec l'État. Dans les autres départements, les services de l'État ont habilité comme centres de vaccination des établissements hospitaliers ou des centres de santé gérés par des organismes à but non lucratif. Les centres de vaccination habilités sont financés directement par l'État, via les agences régionales de santé (ARS) (anciennement les Ddass), les centres conventionnés à partir de la dotation générale de décentralisation versée aux conseils généraux.

---

1. Les objectifs quantifiés relatifs aux vaccinations sont annexés à la loi :
– grippe : atteindre un taux de couverture vaccinale d'au moins 75 % dans tous les groupes à risque : personnes souffrant de certaines affections de longue durée (ALD), professionnels de santé et personnes âgées de 65 ans et plus ;
– 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.

LES VACCINATIONS OBLIGATOIRES ET RECOMMANDÉES

LES VACCINATIONS OBLIGATOIRES

En population générale

Certaines vaccinations ont été rendues obligatoires en France à une époque où l'incidence de ces maladies était encore élevée et où le niveau sanitaire général de la population nécessitait de telles mesures : en 1902 contre la variole, en 1938 contre la diphtérie, en 1940 contre le tétanos, en 1950 contre la tuberculose par le BCG et en 1964 contre la poliomyélite.

L'obligation de vaccination antivariolique a été levée en 1984 et celle 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 *Journal officiel* du 19 juillet 2007) au profit d'une recommandation forte de vaccination des enfants exposés.

Actuellement, selon les articles L. 3111-2 et L. 3111-3 du CSP, sont obligatoires les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite (DTPolio). 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 l'entrée en collectivité d'un enfant, comme le prévoit l'article L. 3111-2 du CSP qui mentionne que « [...] *la justification doit être fournie lors de l'admission dans toute école, garderie, colonie de vacances ou autre collectivité d'enfants* ».

En cas de menace particulière par certaines maladies infectieuses (fièvres typhoparatyphoïdes, typhus exanthématique, variole), les autorités sanitaires peuvent rendre obligatoires les vaccinations correspondantes[2].

Pour certaines professions[3]

D'autres obligations vaccinales concernent certaines catégories de professionnels qui peuvent être exposés à des agents biologiques du fait de leurs activités professionnelles.

Ainsi l'article L. 3111-4 du CSP précise que les « *personnels des établissements de prévention ou de soins qui sont exposés à un risque de contamination lors de leur exercice professionnel* » doivent être immunisés contre la diphtérie, le tétanos,

2. Articles L. 3111-6, L. 3111-7 et L. 3111-8 du CSP.

3. Les textes relatifs aux obligations vaccinales professionnelles sont :
– l'article L. 3111-4 du CSP (principe de l'obligation vaccinale pour les professionnels et pour les élèves ou étudiants préparant à l'exercice des professions de santé) ;
– l'arrêté du 15 mars 1991 (liste des établissements dans lesquels le personnel exposé doit être vacciné) ;
– l'arrêté du 6 mars 2007 (liste des études qui imposent une obligation vaccinale pour les étudiants), publié au *Journal officiel* du 21 mars 2007 ;
– l'arrêté du 6 mars 2007 (conditions d'immunisation des personnes soumises à l'obligation vaccinale), publié au *Journal officiel* du 21 mars 2007.

la poliomyélite, la tuberculose, l'hépatite B et la grippe. Concernant cette dernière, un décret du 14 octobre 2006 en a suspendu l'obligation[4]. En outre, les personnes qui exercent une activité professionnelle dans un laboratoire d'analyses biomédicales doivent être immunisées contre la fièvre typhoïde. Les élèves et étudiants se préparant à ces professions sont également assujettis à ces obligations vaccinales.

Pour la vaccination contre la tuberculose, la liste des élèves, étudiants et professionnels concernés par cette obligation est précisée par plusieurs articles du CSP (L. 3112-1, R. 3112-1 et R. 3112-2).

Pour certains territoires

En raison de la situation épidémiologique de la Guyane, la vaccination contre la fièvre jaune y est obligatoire pour les résidents et pour tous les voyageurs (adultes et enfants à partir de l'âge de 1 an)[5].

Pour les régions d'outre-mer de la Guadeloupe, la Martinique, la Réunion, Saint-Barthélemy et Saint-Martin, cette vaccination est obligatoire pour les voyageurs de plus de 1 an en provenance ou ayant transité par une zone infectée par la fièvre jaune[6].

En cas de non-respect de l'obligation vaccinale, des sanctions sont prévues (refus d'inscription en collectivités d'enfants d'âge préscolaire, amendes et peine d'emprisonnement)[7], sauf en cas de contre-indications médicales reconnues.

L'État prend en charge, en application de l'article L. 3111-9 du CSP, les conséquences des accidents vaccinaux liés aux vaccinations obligatoires *(voir chapitre Réparation, indemnisation et responsabilité page 385)*.

LES VACCINATIONS RECOMMANDÉES

Pour suivre l'impulsion plus récente de la promotion de la santé basée sur la responsabilisation individuelle, les vaccins contre les maladies infectieuses apparus depuis 1970 et introduits dans le calendrier vaccinal par le ministère chargé de la Santé, n'ont pas été rendus obligatoires mais ont été recommandés.

En fonction notamment d'analyses bénéfices-risques individuels et collectifs, les vaccinations font ainsi l'objet de recommandations :

– en population générale ;

– pour des groupes spécifiques de population considérés à risque du fait de leur âge, de pathologies sous-jacentes ou de leur environnement ;

---

4. Le décret n° 2006-1260 du 14 octobre 2006 a suspendu l'obligation vaccinale contre la grippe, conformément à l'article L. 3111-1, 2e alinéa.

5. Article R. 3114-9 alinéa 6 du CSP : « [...] *En tant que de besoin, la vaccination contre la fièvre jaune. Celle-ci est obligatoire sauf contre-indication médicale pour toutes les personnes âgées de plus d'un an et résidant en Guyane ou y séjournant.* »

6. Arrêté du 9 septembre 1987 fixant la réglementation applicable au contrôle sanitaire aux frontières en matière de certificats internationaux de vaccination (publié au *Journal officiel* du 24 septembre 1987).

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

– en fonction de situations à risque : exposition à des risques professionnels, lors de voyages ou liée à des conditions géographiques particulières.

L'ensemble de ces recommandations est regroupé dans le calendrier vaccinal qui est actualisé chaque année afin d'y intégrer les nouvelles recommandations et leurs adaptations tenant compte des modifications des caractéristiques des vaccins ou des évolutions épidémiologiques.

En population générale

Les vaccinations faisant l'objet de recommandations générales visent à conférer une protection individuelle et collective optimale. Elles concernent neuf maladies. Après mise à disposition des vaccins correspondants sur le marché (AMM), le Comité technique des vaccinations *(cf. infra paragraphe Expertise)* a élaboré les recommandations de vaccination contre :

– la coqueluche avec le vaccin à germes entiers (disponible depuis 1959), puis avec le vaccin acellulaire, seul recommandé depuis 2006 ;
– la rougeole en 1983, puis associée aux oreillons et la rubéole en 1986 ;
– les infections invasives à *Haemophilus influenzae* b en 1993 ;
– l'hépatite B en 1994 ;
– les infections invasives à pneumocoque en 2006 ;
– le papillomavirus humain (HPV) en 2007 pour les jeunes filles et les jeunes femmes ;
– les infections invasives à méningocoque C en 2010.

Recommandations particulières

■ Pour certains groupes de populations considérés à risque accru de complications ou d'exposition par rapport à la population générale, par exemple :

– la vaccination antipneumococcique et la vaccination contre la grippe chez des personnes atteintes de certaines maladies chroniques et chez les sujets âgés ;

– la vaccination contre la tuberculose par le BCG pour les enfants à risque (notamment tous ceux résidant en Ile-de-France et en Guyane, originaires ou dont les parents sont originaires de pays à forte incidence de tuberculose ou ayant des antécédents familiaux de tuberculose) ;

– la vaccination contre l'hépatite A des patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment dues au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool), des jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées, des enfants (à partir de l'âge de 1 an) nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner, des homosexuels masculins ;

– la vaccination contre la varicelle des personnes n'ayant pas d'antécédents de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (adolescents de 12 à 18 ans, femmes en âge de procréer ou venant d'accoucher), les personnes dont la sérologie est

négative et qui sont en contact étroit avec des personnes immunodéprimées, les enfants candidats receveurs d'une greffe d'organe solide.

- Pour certains professionnels du fait d'une exposition à des risques biologiques particuliers.

Selon les professions exercées il existe des recommandations spécifiques pour la vaccination contre la coqueluche, la grippe, l'hépatite A, l'hépatite B, la leptospirose, la rage, la rougeole et la varicelle.

- Pour des sujets dont le risque est accru du fait de voyages à l'étranger. 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), comité technique permanent dépendant du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)[8]. Le programme de vaccination à réaliser doit être adapté à l'âge, aux antécédents médicaux, au statut vaccinal du voyageur ainsi qu'à la situation sanitaire du pays visité et aux conditions et durée du séjour.

Outre la mise à jour des vaccinations recommandées dans le calendrier vaccinal, que ce soit pour les adultes ou les enfants, d'autres vaccinations peuvent être indiquées pour certains voyageurs (encéphalite japonaise, encéphalite à tiques, fièvre jaune, hépatite A, méningite à méningocoque A, C, Y, W135, rage, etc.). Ces vaccinations sont détaillées dans les recommandations sanitaires pour les voyageurs, approuvées par le HCSP et publiées chaque année dans le *Bull Epidemiol Hebd (BEH)*[9] ; elles peuvent être consultées sur les sites Internet du ministère chargé de la Santé et de l'Institut de veille sanitaire.

- Au contact d'un cas (ou de plusieurs cas) de certaines maladies infectieuses confirmées, une vaccination de l'entourage familial proche et des sujets contact peut être recommandée en complément d'autres mesures de prévention ; par exemple autour d'un cas d'infection invasive à méningocoque de sérogroupe A, C, Y ou W135, de rougeole, d'hépatite A, de coqueluche, etc.

L'EXPERTISE EN MATIÈRE DE VACCINATION

LE HAUT CONSEIL DE LA SANTÉ PUBLIQUE

En France, la politique vaccinale s'appuie sur l'expertise scientifique du Haut Conseil de la santé publique (HCSP)[10], en particulier du Comité technique des vaccinations[11] (CTV). Ce comité technique permanent est rattaché à la Commission spécialisée maladies transmissibles et a pour mission :

- d'assurer la veille scientifique sur les évolutions et les perspectives en matière de vaccins ;

---

8. Arrêté du 1er février 2011 relatif au CMVI (publié au *BO* du 15 août 2011).
9. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011. *BEH* 2011 ; (18-19) : 206-227.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/index.htm [dernière consultation le 16/9/2011]
10. Créé par le décret n° 2006-1676 du 22 décembre 2006 relatif au HCSP, publié au *Journal officiel* du 22 janvier 2010.
11. Arrêtés du 1er février 2011 et du 17 juin 2011 relatifs au CTV (publiés au *BO* du 15 août 2011), précisant ses missions et sa composition.

- d'élaborer la stratégie vaccinale en fonction des données épidémiologiques, d'études 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.

Le CTV examine les dossiers des vaccins ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM) ou dont l'AMM a été modifiée. L'élaboration des avis du CTV 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, dans les régions et collectivités d'outre-mer et 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 bénéfice-risque des vaccinations à partir des études pharmaco-épidémiologiques ou parfois d'études médico-économiques avec modélisations ;
- de l'organisation du système de soins et de prévention.

Depuis décembre 2007[12], le CTV/HCSP doit aussi déterminer, à partir de ses recommandations en matière de vaccination, les mentions minimales obligatoires qui doivent être insérées dans les campagnes publicitaires auprès du public pour des vaccins.

Pour remplir ses missions, le CTV s'appuie sur une expertise pluridisciplinaire de dix-sept membres qualifiés (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 rattachées au ministère chargé de la Santé (Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé – Afssaps, Institut de veille sanitaire – InVS, Institut national de prévention et d'éducation pour la santé – Inpes), de la Haute Autorité de santé (HAS) et de plusieurs directions d'administration centrale (Santé, Sécurité sociale, Éducation nationale, Défense). Son secrétariat est assuré par le secrétariat général du HCSP, lui-même intégré à la direction générale de la Santé.

AUTRES ORGANISMES OU INSTANCES

En dehors des directions du ministère chargé de la Santé impliquées dans la politique vaccinale, d'autres instances et agences interviennent à différentes étapes dans l'élaboration, la mise en œuvre et l'évaluation de la politique vaccinale :

- l'Afssaps, lors de la procédure d'AMM avec la Commission d'autorisation de mise sur le marché, par les visas de publicité accordés après avis de la Commission chargée du contrôle de la publicité et avec la surveillance des

12. Article L. 5122-6 du CSP.

effets indésirables des vaccins à travers la pharmacovigilance et les plans de gestion des risques ;
- la HAS, par la Commission de la transparence *(voir paragraphe Procédures conduisant au remboursement par l'Assurance Maladie)* ;
- le Comité économique des produits de santé, pour la fixation du prix (instance interministérielle) ;
- l'InVS, chargé de la surveillance des maladies infectieuses en lien avec les centres nationaux de référence (CNR), et du suivi des données de couverture vaccinale et de la mesure de l'efficacité vaccinale ;
- l'Inpes, par les études réalisées sur les connaissances, perceptions et comportements du public et des professionnels de santé vis-à-vis des vaccinations et par les documents d'information qu'il édite et diffuse.

LA MISE EN ŒUVRE DE LA POLITIQUE VACCINALE

LES PROCÉDURES CONDUISANT AU REMBOURSEMENT PAR L'ASSURANCE MALADIE

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. Deux procédures complémentaires conduisent au remboursement des vaccins par l'Assurance Maladie.

- **Procédure de mise à jour de la liste des vaccinations prises en charge par l'Assurance Maladie**

En vertu de l'article L. 321-1°6 du Code de la Sécurité sociale (CSS), « *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 et modifiée le 3 mars 2010 (ajout des infections invasives à méningocoque du sérogroupe C), détermine les 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 inscrites dans le calendrier vaccinal selon l'avis du HCSP, lui-même établi à partir des recommandations du CTV. Cet arrêté doit être soumis pour avis à la Caisse nationale de l'Assurance Maladie des travailleurs salariés (Cnamts).

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

- **Procédure d'inscription du vaccin sur la liste des spécialités** remboursables aux assurés sociaux en vertu du premier alinéa de l'article L. 162-17 du CSS

(dite liste Ville) 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 CSP (dite liste Collectivités).

L'inscription d'un vaccin sur l'une des listes ou sur les deux listes précitées est prononcée après avis de la **Commission de la transparence**, placée auprès de la HAS. Cette inscription se traduit par un 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 vaccin.

Les décisions relatives à l'inscription du médicament sur la liste Ville, à la fixation du prix du vaccin selon les modalités prévues à l'article L. 162-16-4 du CSS et à la fixation de la participation de l'assuré dans les conditions prévues à l'article L. 322-2 sont prises et communiquées à l'entreprise dans un délai de 180 jours à compter de la réception par le ministre chargé de la Santé de la demande d'inscription.

La **Commission de la transparence**, commission prévue à l'article L. 5123-3 du CSP, est une commission spécialisée placée auprès de la HAS, composée d'experts médicaux et scientifiques (composition définie à l'article R. 163-5 du CSS), dont la mission est d'évaluer les médicaments pour lesquels les laboratoires sollicitent l'inscription sur la liste Ville et/ou sur la liste Collectivités.

Cette commission donne un avis (contenu de l'avis précisé à l'article R. 163-18 du CSS) notamment sur :

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

– l'amélioration du service médical rendu (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).

Le SMR prend en compte le rapport efficacité/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, son caractère préventif, curatif ou symptomatique et son intérêt en termes de santé publique.

L'ASMR est un des éléments pris en compte par le CEPS pour la fixation du prix du médicament *(cf. infra)*.

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 (CEPS) est une instance interministérielle, instituée par l'article L. 162-17-3 du CSS, 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 général de l'Offre de soins (DGOS) et un représentant du ministre chargé de la Recherche.

La fixation du prix tient compte principalement de l'ASMR 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 (article L. 162-16-4 du CSS).

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.

LA PRISE EN CHARGE DES VACCINATIONS

Toute personne peut bénéficier gratuitement des vaccinations obligatoires, ainsi que de certaines vaccinations recommandées, dans les centres publics de vaccination (qu'ils soient habilités ou conventionnés). Les services de PMI pratiquent aussi gratuitement les vaccinations obligatoires et recommandées chez les nourrissons et les enfants jusqu'à 6 ans.

D'autres centres ayant une activité de prévention (services communaux d'hygiène et de santé, médecine universitaire, etc.) peuvent aussi proposer gratuitement certaines vaccinations *(voir paragraphe La réalisation des vaccinations)*.

Prise en charge des vaccinations par l'Assurance Maladie

Les vaccinations obligatoires et certaines de celles qui sont recommandées *(cf. supra)* sont prises en charge par les régimes d'Assurance Maladie ; le taux de remboursement est de 65 %.

Les vaccinations actuellement prises en charge sont celles contre les affections suivantes : la coqueluche, la diphtérie, l'hépatite A, l'hépatite B, les infections à *Haemophilus influenzae* b, les oreillons, la poliomyélite, la rougeole *(cf. infra)*, la rubéole, le tétanos, la tuberculose, les infections invasives à pneumocoque, les infections invasives à méningocoque C, la varicelle et les infections à papillomavirus humains (dans le cadre des recommandations du calendrier vaccinal en cours).

Prise en charge en milieu professionnel

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 qui précise que « *l'employeur prend les mesures nécessaires pour assurer la sécurité et protéger la santé physique et mentale des travailleurs…* » (article L. 4121-1 du Code du travail).

Les établissements hospitaliers publics et privés sont visés par l'article L. 4111-1. L'article R. 4423-1 oblige l'employeur à évaluer, pour toute activité, les risques notamment biologiques. L'article R. 4426-6 du Code du travail encadre la prise en charge des vaccins : « *L'employeur 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 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 (en milieu scolaire ou universitaire).

Quelques particularités

- Le vaccin contre la grippe saisonnière est proposé gratuitement à certains groupes de population *(voir chapitre Vaccination contre la grippe saisonnière)* par l'envoi d'un bon de prise en charge par leurs caisses d'Assurance Maladie :
  – assurés sociaux à partir de 65 ans ;
  – assurés, quel que soit leur âge, présentant des pathologies prises en charge au titre des affections de longue durée (y compris l'infection par le VIH) ou d'autres maladies chroniques pour lesquelles cette vaccination est recommandée (asthme, bronchite chronique, etc.) ;
  – personnes séjournant dans un établissement ou un service de soins de suite ainsi que dans un établissement médico-social d'hébergement quel que soit leur âge.
- Le vaccin contre la rougeole-oreillons-rubéole est pris en charge à 100 % pour les enfants de 12 mois à 17 ans révolus dans le cadre des campagnes faites par l'Assurance Maladie (sur le Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires – FNPEIS). Le médecin délivre une ordonnance distincte des autres ordonnances sur laquelle il appose la mention « Vaccin rougeole-oreillons-rubéole » et indique le nom, le prénom et l'âge du bénéficiaire. Avec cette ordonnance dûment remplie, les parents se rendent dans la pharmacie de leur choix munis de leur carte Vitale. Le pharmacien vérifie la mention des informations nécessaires à son remboursement et remet gratuitement le vaccin rougeole-oreillons-rubéole. Le pharmacien traite ensuite l'ordonnance de la même manière que pour les autres médicaments.

LA DIFFUSION DES RECOMMANDATIONS VACCINALES ET DES INFORMATIONS SUR LES VACCINS

Les avis du HCSP sur les vaccinations sont rendus publics et mis en ligne sur le site du HCSP[13].

Les recommandations vaccinales sont formalisées dans le calendrier

---

13. HCSP. Sécurité sanitaire. Maladies transmissibles. [site Internet]. 2011. En ligne : http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?ae=avisrapportsdomaine&clefdomaine=1&menu=09

vaccinal, publié au *Bulletin officiel* du ministère chargé de la Santé (en application de l'article L. 3111-1 du CSP) et sur son site Internet. Ce calendrier est très largement diffusé aux professionnels de santé par l'intermédiaire de l'Inpes, dans le cadre des campagnes de promotion de la vaccination. Il est repris dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire*[14] 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*, etc.

Le site Internet du ministère en charge de la Santé comporte, à la lettre « V », une rubrique « Vaccinations/Vaccins/Politique vaccinale » 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.

L'Inpes édite et diffuse des documents gratuits sur les vaccinations, destinés au public et/ou aux professionnels de santé :

– l'exposition d'affiches « Planète Vaccination », et son livret d'accompagnement ;
– le Guide des vaccinations ;
– les dépliants « Repères pour votre Pratique » ;
– les fiches « Vaccination… Le point sur… » ;
– des outils utiles dans la pratique quotidienne tels que le disque calendrier vaccinal ;
– des documents facilitant le dialogue entre les médecins et leurs patients : Guide/Calendrier vaccinal des adolescents et des adultes, brochure Questions de vaccination, etc.

LES CAMPAGNES DE PROMOTION DE LA VACCINATION

La semaine européenne de la vaccination

Depuis 2007, la France participe à la Semaine européenne de la vaccination, initiée par l'OMS-Europe[15]. La direction générale de la Santé et l'Inpes coordonnent au niveau national cette manifestation de promotion de la vaccination en y associant les régions volontaires et des partenaires nationaux (sociétés savantes, mutualité, conseils de l'ordre, autres ministères, Villes santé OMS, etc.).

Cette semaine a pour objectifs de favoriser une meilleure compréhension des enjeux et de l'importance des vaccinations, et d'améliorer la protection vaccinale de la population. Les régions, en lien avec les acteurs régionaux et locaux, mettent en place des actions d'information, de sensibilisation et de formation sur les vaccinations en direction du public et des professionnels de santé.

---

14. Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique. *Bull Epidemiol Hebd* 2011 ; (10-11) : p. 101-120 : En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf [dernière consultation le 16/9/2011]

15. En ligne : http://www.semaine-vaccination.fr [dernière consultation le 16/9/2011]

Les campagnes ponctuelles

Elles peuvent concerner la vaccination en général, mais aussi être ciblées sur certaines vaccinations (rougeole-oreillons-rubéole, grippe, etc.). Elles sont généralement financées par le FNPEIS[16] et peuvent faire l'objet d'envoi de courriers personnalisés comme pour la grippe. D'autres s'adressent au grand public, soit directement par des messages utilisant les différents médias (presse écrite, télévision, etc.), soit indirectement par des relais (services de promotion de la santé en faveur des élèves de l'Éducation nationale, services de PMI des conseils généraux, etc.) et par les médecins qui sont destinataires de documents spécifiques (outils réalisés par l'Inpes).

LA DISPONIBILITÉ DES VACCINS

Les vaccins disponibles en France sont fabriqués par des laboratoires pharmaceutiques privés. Quand leurs vaccins ont reçu une AMM, les laboratoires (six principaux pour la France) les distribuent aux officines de pharmacie via les grossistes répartiteurs. Les laboratoires pharmaceutiques peuvent aussi livrer directement des vaccins aux centres ou services procédant à des vaccinations collectives sur commande écrite du médecin responsable du service ou centre (article R. 5124-45 du CSP, 4e alinéa).

En cas de rupture de stock pour un vaccin, quelle qu'en soit la raison, l'Afssaps est informée par le laboratoire de cette situation et prévoit avec lui les mesures pour permettre un réapprovisionnent dans les meilleurs délais ou mettre en place une alternative. Certaines situations peuvent faire l'objet de recommandations particulières et ponctuelles du HCSP sur la base d'un avis du CTV (solution alternative secondaire à l'indisponibilité d'une valence ou d'un vaccin associé par exemple).

LA RÉALISATION DES VACCINATIONS

La grande majorité des vaccinations sont effectuées par les médecins libéraux, le plus souvent généralistes ou pédiatres. Les sages-femmes peuvent également prescrire et réaliser certaines vaccinations[17]. Les infirmiers sont habilités à pratiquer des injections vaccinales sur prescription médicale.

La loi n° 2007-1786 du 19 décembre 2007 dispose en outre 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[18] prévoit que cette possibilité s'applique, pour certains patients, à la vaccination contre la grippe à l'exception de la première injection.

---

16. Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires financé par la Cnamts.

17. Arrêté du 10 janvier 2011 modifiant l'arrêté du 22 mars 2005 fixant la liste des vaccinations que les sages-femmes sont autorisées à pratiquer (*Journal officiel* n° 11, du 14 janvier 2011).

18. Décret n° 2008-877 relatifs aux conditions de réalisation de certains actes professionnels par les infirmiers ou infirmières, arrêté du 19 juin 2011 fixant la liste des personnes pouvant bénéficier de l'injection du vaccin antigrippal saisonnier pratiquée par un infirmier ou une infirmière.

Dans chaque département, les vaccinations obligatoires mais aussi des vaccinations recommandées peuvent 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 CSP). Par ailleurs, 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 et par les bilans de santé à 4 ans en école maternelle. Ces données sont utilisées notamment pour l'évaluation des couvertures vaccinales. La liste de ces centres peut être obtenue auprès des conseils généraux ou des mairies.
- **Par les centres publics de vaccinations**, soit habilités par l'État[19], soit relevant du conseil général par convention avec l'État.

D'autres services de médecine préventive concourent à la réalisation des vaccinations :

– les services communaux d'hygiène et de santé ;
– les services de promotion de la santé en faveur des élèves ;
– les services universitaires de médecine préventive et de promotion de la santé ;
– les services de santé travail ;
– les centres de consultations de planification familiale qui informent leurs patientes et leur proposent les vaccinations contre la rubéole lors des visites pour une contraception ;
– les consultations de dépistage anonyme et gratuit du VIH (CDAG), qui peuvent proposer la vaccination contre l'hépatite B (mais nécessité pour les mineurs d'être accompagnés d'un représentant légal).

Les centres de vaccination contre la fièvre jaune réalisent les vaccinations recommandées pour les voyageurs (dont la vaccination anti-amarile) mais celles-ci sont à la charge des consultants.

LE SUIVI ET L'ÉVALUATION DE LA POLITIQUE VACCINALE

Le suivi et l'évaluation de la politique vaccinale repose sur :

– les mesures des taux de couverture vaccinale chez les enfants, les adolescents et les adultes ainsi que les mesures de l'efficacité vaccinale ;
– la surveillance épidémiologique des maladies à prévention vaccinale ;
– la surveillance des effets indésirables observés après utilisation des vaccins ;

19. *Voir paragraphe Dispositif juridique.*

– l'appréciation des connaissances, perceptions et attitudes du public et des professionnels de santé vis-à-vis des vaccinations et de leur évolution afin de pouvoir adapter les campagnes et les moyens d'information.

Ces différents points sont développés dans d'autres chapitres de ce guide :

– mise au point des vaccins, mise sur le marché et surveillance des effets indésirables ;

– suivi et évaluation des programmes de vaccination ;

– opinions et comportements vis-à-vis de la vaccination.

CONCLUSION

La politique vaccinale française repose sur :

- l'affirmation du rôle de l'État dans ce domaine ;
- une expertise multidisciplinaire permettant une adaptation aussi étroite que possible des recommandations vaccinales à l'évolution des situations épidémiologiques, des connaissances scientifiques et technologiques et des recommandations internationales ;
- une prise en charge des vaccinations par l'Assurance Maladie, les collectivités publiques et les assurances complémentaires en santé ;
- une évaluation basée sur un suivi des couvertures vaccinales et une surveillance organisée à partir de plusieurs systèmes de recueil de données (maladies infectieuses, pharmacovigilance) ;
- des campagnes de promotion des vaccinations destinées à convaincre les familles et les professionnels de santé de l'importance et des enjeux des vaccinations contre certaines maladies dont la gravité a tendance à être sous-estimée.

Cependant, l'insuffisance de couverture vaccinale, notée surtout chez les adolescents et les adultes, la multiplicité des vaccins rendant complexe le calendrier vaccinal, le coût des nouveaux vaccins, l'attention portée par la société à la sécurité des vaccins et à la qualité des informations transmises conditionnant ainsi l'acceptabilité des vaccinations, rendent nécessaires une évolution de cette politique. Ces constats ont conduit à rechercher une stratégie nationale, dont l'élaboration est en cours, plus globale et plus adaptée aux enjeux actuels.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 101-120.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11_2011.pdf

- **Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011.**
  Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (18-19) : p. 205-228.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf

- Blanc P.
  OPEPS. Vaccins : convaincre et innover pour mieux protéger.
  Rapport n° 237, 27 septembre 2007 : 286 p.
  En ligne : http://www.assemblee-nationale.fr/13/rap-off/i0237.asp

- Floret D., Torny D. coord.
  Les vaccinations.
  Actualité et dossier en santé publique 2010 ; (71) : p. 13-49.
  En ligne : http://www.hcsp.fr/docspdf/adsp/adsp-71/ad711313.pdf

- Nicolay N., Lévy-BruhlD., Fonteneau L., Jauffret-Roustide M.
  Vaccinations : perceptions et attitudes.
  In : Gautier A., Jauffret-Roustide M., Jestin C. dir. *Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face au risque infectieux***.** Saint-Denis : Inpes, Coll. Études santé, 2008 : p. 87-101.
  En ligne : http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1152.pdf

Réparation, indemnisation et responsabilité

INDEMNISATION DES DOMMAGES POST-VACCINAUX

RÉPARATION DES DOMMAGES CONSÉCUTIFS À UNE VACCINATION OBLIGATOIRE

La loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades[1] a substitué à un régime de responsabilité sans faute de l'État, qui avait été institué par la loi du 1er juillet 1964 et au titre duquel les dommages consécutifs à une vaccination obligatoire étaient réparés, un régime de solidarité nationale. La réparation des dommages consécutifs à une vaccination obligatoire est désormais versée, depuis le 1er janvier 2006, par l'Office national d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales (Oniam), au titre de cette solidarité nationale.

L'Oniam 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 (CSP) institué par la loi du 4 mars 2002.

Cette réparation est prévue par l'article L. 3111-9 du CSP qui dispose 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*

1. Loi n° 2002-303 du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé.

d'indemnisation des accidents médicaux, des affections iatrogènes et des infections nosocomiales [...] au titre de la solidarité nationale ».

Ainsi cette réparation n'exclut-elle pas les actions qui peuvent être exercées conformément au droit commun. En d'autres termes, la responsabilité du médecin ou de l'établissement hospitalier en cas d'exercice salarial public du médecin pourra être engagée en cas de commission d'une faute (*cf. section suivante*).

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'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, en matière de réparation des dommages post-vaccinaux, de l'État à l'Oniam.

Après la publication du décret d'application n° 2005-1768 du 30 décembre 2005, le nouveau dispositif est entré en vigueur à compter du 1er janvier 2006. Les demandes d'indemnisation étaient alors instruites par l'Oniam et soumises à l'examen d'une commission d'indemnisation (Commission d'indemnisation des victimes de vaccinations obligatoires ou Civvo) présidée par le président de l'Office.

La commission précitée a été supprimée par l'article 67 de la loi n° 2008-1330 du 17 décembre 2008 de financement de la Sécurité sociale pour 2009. Un conseil d'orientation, notamment composé de représentants des associations de patients, a alors été mis en place afin d'encadrer la politique indemnitaire définie en la matière par le conseil d'administration de l'Office.

Depuis le 1er juin 2010, date d'entrée en vigueur du décret n° 2010-251 du 11 mars 2010 d'application de l'article 67, l'Oniam instruit les demandes d'indemnisation de ces préjudices, sans être soumis à l'avis conforme de l'ancienne commission.

Une offre ou une décision de rejet est adressée au demandeur par le directeur de l'Office. Toutefois, un régime transitoire prévoit que les demandes présentées avant le 1er 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

Les victimes peuvent choisir de former une action dite de droit commun contre la personne qui a procédé à la vaccination ou contre le fabricant du vaccin, ou de formuler une demande d'indemnisation auprès de l'Oniam. Toutefois, la voie du règlement amiable est privilégiée autant que possible. En cas de rejet de la demande par l'Oniam, le tribunal administratif dans le ressort duquel se situe le domicile de la victime[2] est compétent pour instruire les requêtes fondées sur l'article L. 3111-9.

---

2. Ordonnance n° 337257 du Président de la section du contentieux du Conseil d'État du 30 mars 2010.

INDEMNISATION DES DOMMAGES CONSÉCUTIFS À UNE VACCINATION NON OBLIGATOIRE (OU RECOMMANDÉE)

Depuis la loi du 4 mars 2002 relative au droit des malades, et en vertu des dispositions du titre II de l'article L. 1142-1 du CSP[3], un dommage directement imputables à une vaccination recommandée, lorsqu'il a eu pour le patient des conséquences anormales eu égard à son état de santé, présente un caractère de gravité et entraîne des conséquences sur la vie privée et professionnelle, ouvre droit à réparation au titre de la solidarité nationale. Le régime d'indemnisation relève alors également de l'Oniam.

L'Oniam[4] est en effet notamment 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. Son champ d'intervention couvre donc, le cas échéant, l'indemnisation des dommages consécutifs à des vaccinations non obligatoires.

Le relais 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. 1142-5 et suivants du CSP et du décret n° 2002-886 du 3 mai 2002. La loi permet la constitution de commissions interrégionales.

Ces commissions, présidées par un magistrat de l'ordre administratif ou de l'ordre judiciaire placé en position de détachement, sont composées 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 CRCI sont indépendantes de l'Oniam mais n'ont pas la personnalité juridique. Leurs personnels sont mis à leur disposition par l'Oniam.

---

3. Article L. 1142-1 du CSP :
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.
4. 36, avenue du Général-de-Gaulle, 93175 Bagnolet Cedex. N° Vert : 0800779887. En ligne : http://www.oniam.fr. (dernière consultation le 20/11/2011).

- Les séances des commissions se tiennent généralement au niveau régional. 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 quatre pôles interrégionaux existants[5].
- Les CRCI ont pour mission de :

– **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 au II de l'article L. 1142-1 et à l'article D. 1142-1 du Code de la santé publique.

- Qu'il y ait faute ou absence de faute, toutes les victimes d'un accident médical grave – ayant 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. **Les victimes d'un accident grave consécutif à une vaccination non obligatoire peuvent donc saisir la CRCI territorialement compétente.**
- Celle-ci pourra, le cas échéant, être indemnisée par l'assureur du professionnel ou de l'établissement, ou par l'Oniam. En effet, à l'issue de l'instruction, la CRCI saisie émettra un avis qui, s'il aboutit à une proposition d'indemnisation, sera transmis soit à l'assureur, soit à l'Oniam, en fonction des situations. L'avis de la CRCI constitue un acte préparatoire facilitant la procédure d'indemnisation mais la décision d'indemnisation incombe aux payeurs (dont l'absence d'offre pourra être contestée devant le juge).

Un numéro Azur renseigne les victimes sur le dispositif d'indemnisation des CRCI (n° Azur 0810 600 160, du lundi au vendredi, de 9 heures à 18 heures).

RESPONSABILITÉ DU FAIT DE LA VACCINATION

LA MISE EN CAUSE ENCOURUE PAR LES PROFESSIONNELS AYANT PRATIQUÉ UNE VACCINATION

Une mise en cause conditionnée de la responsabilité médicale

Indépendamment des régimes législatifs de réparation exposés précédemment, 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 ne se pose qu'en cas de faute commise par le professionnel ou la structure en cause (article

---

5. – **Bagnolet** (Seine-Saint-Denis) pour les régions Ile-de-France, Centre, Pays de la Loire, Bretagne, Basse-Normandie, Haute-Normandie, Picardie, Nord – Pas-de-Calais, La Réunion ;
– **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 et Guyane et pour l'interrégion Guadeloupe-Martinique.

L. 1142-1 du CSP). Le juge saisi vérifie alors qu'une faute a bien été commise et s'assure de l'existence d'un dommage et d'un lien de causalité entre la vaccination et ce dommage. Cette faute découle de ce que l'on peut qualifier, d'une manière générale, comme un manquement aux exigences de qualité résultant de l'obligation de moyens pesant sur lui. En l'absence de ces trois éléments (existence d'une faute, d'un dommage et d'un lien de causalité entre les deux), la responsabilité de la structure ou du professionnel ne peut être retenue.

Devant les juridictions civiles

Le médecin engage sa responsabilité civile (personnelle) pour une activité libérale en cabinet, clinique, dispensaire, centre de santé ou à l'hôpital dans le cadre d'un exercice privé.

Celle-ci est engagée par la personne se prévalant de la faute devant les juridictions civiles[6]. 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.

La faute est appréciée par les juges civils au regard du contrat qui lie tacitement le praticien à son patient, aux termes duquel le médecin s'engage « *sinon, bien évidemment,* [à] *guérir le malade* [...], *du moins* [à] *lui donner des soins, non pas quelconques* [...] *mais consciencieux, attentifs et, réserve faite de circonstances exceptionnelles, conformes aux données acquises de la science* »[7]. Le comportement du médecin est comparé à un standard de la même spécialité placé dans les mêmes circonstances. Est ainsi constitutif d'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 (manquement aux règles générales d'hygiène par exemple). Une injection à un endroit inapproprié pourrait selon les circonstances constituer une faute, mais une injection mal pratiquée car l'enfant vacciné a bougé pourrait être considérée comme une maladresse non fautive.

Devant les juridictions pénales

L'engagement de la responsabilité pénale du médecin vient sanctionner des actes contrevenant à la règle sociale, à une règle d'ordre public[8] contenue dans le Code pénal, que ces actes aient été commis dans le cadre d'un exercice libéral ou salarial de la médecine.

La responsabilité du médecin devant les juridictions pénales[9] peut ainsi être engagée pour homicide, blessures involontaires ou mise en danger de la vie

---

6. Tribunal de grande instance en première instance, cour d'appel en appel, Cour de cassation en cassation.
7. Arrêt de la Cour de cassation, Sieur Mercier, 20 mai 1936.
8. Règle à laquelle il n'est pas possible de déroger.
9. Tribunaux correctionnels (délits), cour d'assises (crimes), chambre des appels correctionnels ou chambre criminelle de la Cour de cassation.

d'autrui, non-assistance à personne en danger, exercice illégal de la médecine, rédaction de certificats de complaisance. La rédaction d'un faux certificat de vaccination entraînera ainsi, au niveau pénal[10], une sanction pour rédaction de faux document ainsi qu'une éventuelle condamnation pour violences ou homicide involontaires si le faux certificat occasionne des préjudices particuliers au patient.

Les sanctions encourues sont des peines d'amendes et d'emprisonnement, ferme ou avec sursis.

Devant les juridictions disciplinaires

La responsabilité disciplinaire de tous les médecins inscrits au tableau de l'ordre peut être mise en cause. Elle peut être actionnée, conformément aux dispositions de l'article R. 4126-1 du CSP, par le conseil national ou le conseil départemental de l'Ordre au tableau duquel le médecin poursuivi est inscrit[11], le ministre chargé de la Santé, le préfet de département, le directeur général de l'agence régionale de santé[12], le procureur de la République[13], un syndicat ou une association de praticiens. Elle sera plus limitativement actionnée si le médecin concerné est chargé d'un service public[14].

Sont pénalement punies toutes les violations aux règles déontologiques de la profession mentionnées à l'article L. 4121-2 du CSP.

La mise en œuvre de la responsabilité disciplinaire du médecin n'entraîne pas de condamnation au versement d'indemnités mais peut conduire au prononcé d'une sanction disciplinaire (avertissement, blâme, interdiction temporaire d'exercer, radiation du tableau de l'ordre). Ces peines professionnelles ont trait aux rapports du médecin tant avec ses pairs qu'avec ses patients. Elle est sans incidence sur l'éventuel engagement de la responsabilité civile et/ou pénale du praticien.

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 nosocomiale, 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 des responsabilités entre le professionnel et la structure diffèrent selon que le statut de la structure relève du droit public ou privé.

---

10. Une sanction disciplinaire pourra parallèlement être prononcée.
11. À la date de saisine de la juridiction.
12. Département et ARS dans le ressort desquels le praticien mis en cause est inscrit au tableau.
13. Procureur de la république du TGI dans le ressort duquel le praticien est inscrit au tableau.
14. Article L. 4124-2 du CSP.

Responsabilité d'un établissement public de santé

Le médecin hospitalier exerçant dans le cadre d'un exercice salarial public (hôpital public) devient « agent de l'administration » et le patient « usager du service public » hospitalier. En conséquence, c'est l'hôpital ou l'établissement public de santé qui sera l'interlocuteur du patient et portera, en cas de faute[15], l'éventuelle responsabilité de son agent défaillant devant les juridictions administratives[16], et non le médecin lui-même. La faute du médecin sera alors considérée comme une faute de service. Les fautes pouvant être retenues sont du même ordre que celles invoquées devant les juridictions civiles (fautes ou retard de diagnostic, insuffisance de moyens, mauvais choix dans les options thérapeutiques, défaut de surveillance, etc.).

L'hôpital ne sera toutefois pas responsable de ses agents :

– en cas de « faute détachable du service », qui est une faute de comportement du médecin, personnelle, intentionnelle, étrangère à la technique médicale et à la « fonction de soins » ;

– en cas d'implication de la responsabilité pénale du médecin, laquelle est personnelle, non assurable ni transférable ;

– dans le cadre d'un exercice privé à l'hôpital, lequel génère la responsabilité civile du praticien, comme indiqué précédemment (devant les juridictions civiles).

Lorsque la responsabilité administrative de l'établissement public de santé est engagée, elle donne lieu au versement d'une indemnisation par l'assureur de l'hôpital[17], à l'issue d'une procédure amiable ou juridictionnelle. Toutefois, l'établissement pourra se retourner contre son agent, notamment en cas de faute particulièrement grave[18].

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.

---

15. La responsabilité encourue par le secteur public hospitalier repose sur le principe d'une faute, désormais simple depuis l'abandon de l'exigence d'une faute médicale lourde. Cf. CE, 10 avril 1992, n° 79027.

16. Tribunal administratif en première instance, cour administrative d'appel en appel, Conseil d'État en cassation.

17. Les établissements, services ou organismes dans lesquels sont réalisés des actes individuels de prévention, de diagnostic ou de soins se voient également opposer par la loi une obligation de souscrire une assurance destinée à les garantir pour leur responsabilité administrative (précisons sur ce point que l'AP-HP est son propre assureur).

18. Action dite récursoire.

LA RESPONSABILITÉ DU FOURNISSEUR D'UN VACCIN DÉFECTUEUX

La responsabilité du fournisseur du fait des produits défectueux peut être engagée conformément aux dispositions de l'article 1386-7 du Code civil, issu de la loi du 19 mai 1998 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux[19], qu'est toutefois venu circonscrire une loi de 2006[20].

Le principe est que « [le] *producteur* [d'un produit défectueux] *est responsable du dommage causé par un défaut de son produit, qu'il soit ou non lié par un contrat avec la victime* »[21]. Si celui-ci ne peut être identifié, le fournisseur professionnel du produit « *est responsable du défaut de sécurité du produit, dans les mêmes conditions que le producteur, à moins qu'il ne désigne son propre fournisseur ou le producteur, dans un délai de trois mois à compter de la date à laquelle la demande de la victime lui a été notifiée* » (article 1386-7). En d'autres termes, lorsqu'un médecin administre un vaccin défectueux, la responsabilité est imputable, à titre principal, au producteur de ce vaccin et, à défaut (à titre subsidiaire), à son fournisseur pour défaut du produit. Le fournisseur est considéré comme producteur assimilé dans la mesure où il exerce une activité de revente. Le médecin, en tant que prescripteur du vaccin, ne peut se voir imputer la défectuosité du produit. Pour rappel, le régime de responsabilité qui s'applique ici, de plein droit, est un régime de responsabilité sans faute.

LA RESPONSABILITÉ DU RÉSERVISTE SANITAIRE ET DU MÉDECIN-COLLABORATEUR OCCASIONNEL DU SERVICE PUBLIC

La participation d'un médecin vaccinateur à une mobilisation exceptionnelle, au titre de la réserve sanitaire ou de la collaboration occasionnelle au service public, lui confère un statut spécifique et a des conséquences au regard du régime de responsabilité qui lui est applicable en cas de commission d'une faute dans la réalisation d'un acte de vaccination.

Le statut du réserviste sanitaire et sa mise en cause éventuelle

Le statut de réserviste sanitaire a été créé par la loi n°2007-294 du 5 mars 2007 relative à la lutte contre les menaces sanitaires de grande ampleur. Tout professionnel de santé peut intégrer la réserve sanitaire, qui se compose d'une réserve d'intervention et d'une réserve de renfort. Cette possibilité est également offerte aux personnels de santé ayant cessé leur activité depuis moins de trois ans et aux étudiants. La réserve sanitaire est mobilisée en cas de catastrophe, d'urgence ou de menace sanitaire grave afin de renforcer les services, les organismes ou les établissements.

---

19. Loi n° 98-389 du 19 mai 1998 relative à la responsabilité du fait des produits défectueux.
20. Loi n° 2006-406 du 5 avril 2006 relative à la garantie de conformité du bien au contrat due par le vendeur au consommateur et à la responsabilité du fait des produits défectueux.
21. Articles 1386-1 et suivants du Code civil.

Dans le cadre de ce statut, les réservistes bénéficient d'un régime de protection spécifique, assimilable à celui des fonctionnaires : les dommages qui pourraient être causés aux victimes par le réserviste sont ainsi pris en charge par l'Oniam (sauf en cas de faute détachable du service).

Les causes d'exonération de la responsabilité de l'État sont, classiquement, la faute détachable du service, la faute de la victime et la force majeure. Bien que le statut de réserviste sanitaire soit protecteur, il n'exonère pas les professionnels de santé, notamment, des obligations pesant sur eux en vertu des dispositions de l'article L. 4121-2 du CSP et de leur devoir d'information.

Le statut du collaborateur occasionnel du service public et les conditions de mise en œuvre de sa responsabilité

Le statut de collaborateur occasionnel du service public est issu d'une construction jurisprudentielle, consacrée par un arrêt du Conseil d'État en date du 22 novembre 1946[22]. Il n'existe dès lors aucune définition législative ou réglementaire de 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, qui résident dans l'existence d'un service public en lien avec une personne publique et dans une collaboration effective et temporaire à ce service public.

La reconnaissance d'un tel statut confère un régime de protection s'apparentant à celui applicable aux fonctionnaires de l'État. L'intérêt pour les professionnels de santé vaccinateurs de se le voir reconnaître réside dans la protection qui leur est conférée en cas de mise en jeu de leur responsabilité du fait des vaccinations qu'ils ont pratiquées.

Les médecins qui ont procédé aux vaccinations dans le cadre des campagnes de vaccination menées en Seine-Maritime et dans la Somme à la suite de l'épidémie de méningite, en été 2006, ont, à titre d'exemple, bénéficié de ce statut. Ils ont en effet participé à une action de service public en travaillant en lien avec une personne publique et leur participation à cette action de service public a été limitée dans le temps.

Les causes d'exonération de la responsabilité de l'État résident, comme indiqué précédemment, dans la faute de la victime, la force majeure et la faute détachable du service.

CONCLUSION

Il existe différents moyens d'actions pour qu'une victime obtienne réparation d'un dommage post-vaccinal.

Si ce dommage est consécutif à une vaccination obligatoire, elle percevra – après expertise et évaluation – une indemnisation versée par l'Oniam au titre de la solidarité nationale.

---

22. CE, 22 novembre 1946, Commune de Saint-Priest-la-Plaine, Rec. 279, *Dalloz 1947.375*, note Blaevoet.

Si celui-ci est consécutif à une vaccination recommandée, et selon sa nature et sa gravité, la victime pourra prétendre à une indemnisation versée, au même titre, par l'Oniam.

En cas de faute commise par le professionnel de santé ayant pratiqué l'acte vaccinal ou de défaut du vaccin, elle pourra, selon les cas, se retourner contre le médecin ou son établissement, ou le fabriquant du vaccin, en s'adressant à un juge en vue d'obtenir sa condamnation et/ou une indemnisation. Elle pourra également saisir l'Ordre des médecins en vue d'une sanction disciplinaire du professionnel de santé.

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 séroépidémiologiques) ?

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 outils d'évaluation de la couverture vaccinale en France. Les outils directs permettent de mesurer directement la couverture vaccinale. Il s'agit :

– de l'exploitation en routine de certificats de santé de l'enfant, en particulier ceux des enfants de 2 ans ;

– des enquêtes périodiques par sondage en milieu scolaire ;

– plus ponctuellement, des enquêtes locales ou nationales, réalisées par sondage en population générale ou dans des groupes spécifiques de la population.

À côté des ces outils directs, des outils indirects permettent de suivre les tendances de la consommation de vaccins au cours du temps et donc d'estimer

indirectement la couverture vaccinale. Il s'agit principalement des ventes de vaccins aux pharmacies ainsi que les données de remboursement de vaccins par l'Assurance Maladie. Nous verrons que certaines données de remboursement permettent également un calcul direct de la couverture vaccinale.

LES MÉTHODES D'ÉVALUATION

À l'âge de 2 ans : certificats de santé de l'enfant

À l'âge de 2 ans, la couverture vaccinale est suivie par l'analyse des certificats de santé du 24e 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 (PMI), sous pli confidentiel et fermé. L'exploitation des certificats de santé est effectuée dans chaque département par les services départementaux de PMI, qui en transmettent les résultats et les fichiers de données à la direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques du ministère de la Santé (Drees).

Jusqu'en 2004, les données adressées par les départements à la Drees étaient des données agrégées par département. Depuis 2004, les données fournies à la Drees sont des données individuelles anonymisées indiquant le statut vaccinal mais aussi certaines données sociodémographiques propres à chaque enfant. La Drees compile et apure ces fichiers et effectue des pondérations. Les fichiers constitués des données vaccinales et sociodémographiques sont ensuite transmis à l'Unité des maladies à prévention vaccinale de l'InVS pour vérification des données vaccinales et analyse. Les analyses concernent les vaccinations recommandées avant l'âge de 2 ans et mentionnées sur les certificats du 24e mois, à savoir : les trois doses avant 1 an et le rappel des 16-18 mois pour le vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche et l'*Haemophilus influenzae* b, l'injection unique de vaccin BCG recommandé dès la naissance chez les enfants considérés à risque de tuberculose, les première et deuxième doses pour le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons recommandées respectivement à 12 mois et entre 13-24 mois. L'analyse considère également les trois doses de la vaccination contre l'hépatite B ainsi que les trois doses du vaccin contre les infections invasives à pneumocoque, ces deux vaccinations étant recommandées dès l'âge de 2 mois.

Le certificat de santé est un bon outil d'évaluation de la couverture vaccinale du nourrisson. Il permet le suivi des tendances historiques et de faire des comparaisons annuelles ; ses données dites « de routine » sont collectées chaque année à travers un dispositif pérenne intégré dans le fonctionnement du système de santé. Ces données sont départementales, ce qui permet une bonne couverture géographique et l'identification des départements à couverture vaccinale plus faible ; enfin, c'est un outil puissant en raison du nombre

élevé de certificats collectés (234 000 certificats du 24e mois en 2007, soit 30 % des enfants de cet âge).

Il présente néanmoins des limites. Le délai entre l'acte vaccinal et la disponibilité de l'information est long : le temps nécessaire à la diffusion des données après remplissage du certificat de santé est d'environ deux ans, parfois supérieur (les dernières données publiées sont celles de 2007 et concernent les enfants nés en 2005). Cet outil est peu réactif aux changements du calendrier vaccinal : tout changement nécessite l'impression de nouveaux certificats, leur mise en circulation puis leur utilisation. Ceci explique par exemple l'absence de données issues de cette source pour le vaccin contre les infections invasives à pneumocoque et à méningocoque, ce vaccin ayant été généralisé aux enfants de moins de 2 ans en 2006. Enfin, la participation des départements est insuffisante : seuls 68 départements ont fait remonter les données des certificats du 24e mois en 2007. Ce dernier élément constitue un frein pour le calcul de couvertures vaccinales régionales.

À noter que les données vaccinales contenues dans les certificats de santé des 8e jour et 9e mois sont également analysées, mais ces données présentent moins d'intérêt pour l'étude de la couverture vaccinale.

Entre 6 et 16 ans : enquêtes scolaires

- En 2000 a été mis en place un cycle triennal d'enquêtes en milieu scolaire ayant pour objectif d'estimer des indicateurs permettant de suivre l'état de santé des enfants. Ces enquêtes, menées par les infirmières et les médecins scolaires, sont coordonnées par la Drees, en collaboration avec le ministère de l'Éducation nationale (direction générale de l'Enseignement scolaire – DGesco et direction de l'Évaluation, de la Prospective et de la Performance – DEPP) et l'InVS. Chaque année, une enquête est réalisée alternativement auprès d'une des trois générations d'enfants des classes de grande section de maternelle (enfants âgés d'environ 6 ans), de cours moyen 2e année (11 ans) et de classe de 3e (15 ans).
- Les échantillons sont constitués en utilisant un sondage à deux degrés. Dans un premier temps, un échantillon d'écoles publiques et privées est tiré au sort, stratifié sur un certain nombre de variables (académie d'appartenance, statut public ou privé, etc.). Puis, dans chaque école, des élèves sont tirés au sort. Les questions portant sur la vaccination sont complétées à partir du carnet de santé de l'élève et notées sur un formulaire. Les données sont saisies et redressées par la Drees, puis analysées par l'InVS.
- Ces enquêtes représentent un outil important de mesure de la couverture vaccinale chez le grand enfant, notamment parce qu'elles ont lieu à des périodes clés du développement de l'enfant (entrée à l'école primaire, préadolescence et adolescence). Par ailleurs, le dispositif permet d'une part une comparaison de la couverture vaccinale d'enfants du même âge entre deux enquêtes (ROR chez les enfants de 6 ans évalués en 2002-2003, puis en 2005-2006), d'autre part une comparaison des couvertures vaccinales entre enfants de deux générations différentes entre deux enquêtes (ROR chez les enfants de 6 ans en 2002-2003

et chez les enfants de 11 ans en 2004-2005). En outre, ces enquêtes permettent l'identification de déterminants de vaccination grâce aux informations sociodémographiques qui sont également recueillies.

Les enquêtes scolaires constituent cependant un dispositif lourd, qui nécessite notamment un fort investissement en temps et en ressources à toutes les étapes de leur réalisation. C'est pourquoi l'espacement du rythme des enquêtes (une enquête tous les deux ans, soit une enquête dans chaque niveau tous les 6 ans) est prévu à partir de 2011-2012. Ceci devrait permettre de réduire la charge de travail des personnels impliqués et aussi de réaliser des exploitations plus approfondies des autres informations collectées (audition, vision, accidents de la vie courante, etc.).

À côté de ce cycle d'enquêtes scolaires nationales, des enquêtes ponctuelles dans cette catégorie d'enfants sont réalisées de façon épisodique. Ainsi, par exemple, une enquête de couverture vaccinale a été menée en mars 2009 en Guyane chez les enfants scolarisés en cours préparatoire, en classes de 6e et de 3e.

À tout âge, et en particulier chez les adolescents de plus de 16 ans et les adultes : enquêtes par sondage

Enquête décennale Insee et enquête Irdes

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 recueillies à travers deux grandes enquêtes nationales en population qui incluent des questions sur la vaccination. Il s'agit, d'une part, de l'enquête décennale menée par l'Insee environ tous les dix ans. Les dernières données vaccinales disponibles sont celles de l'enquête menée en 2002, cette enquête ayant été suivie par une nouvelle enquête en 2008. D'autre part, une enquête est menée par l'Irdes (Institut de recherche et documentation en économie de la santé) environ tous les deux ans avec des questions vaccinales adjointes au questionnaire environ tous les dix ans. Dans cette enquête (Enquête santé et protection sociale – ESPS), l'échantillon d'environ 20 000 personnes est 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). Les dernières données vaccinales sont celles de l'enquête de 2002-2003, les mêmes questions vaccinales devraient être incluses dans l'enquête qui sera réalisée en 2012.

Autres enquêtes par sondage

D'autres enquêtes par sondage sont parfois nécessaires lorsque des données de couverture vaccinale ne peuvent être obtenues par d'autres sources. Elles sont conduites à différentes échelles géographiques (nationale, régionale ou départementale), peuvent cibler différents groupes d'âge, s'adresser à certaines catégories socioprofessionnelles spécifiques et utiliser des techniques de sondage plus ou moins élaborées, allant parfois jusqu'à des sondages complexes à plusieurs degrés et avec différents niveaux de stratifica-

tion. Plusieurs enquêtes ponctuelles ont été réalisées ces dernières années par l'InVS en collaboration avec d'autres institutions, notamment sur la vaccination contre la grippe chez les résidents et les professionnels des Ehpad (2008), sur la vaccination BCG chez les enfants cibles des nouvelles recommandations vaccinales (2009), ou sur les vaccins recommandés chez les soignants travaillant dans les hôpitaux et les cliniques de France (2009). Par ailleurs, des enquêtes nationales sont réalisées chaque année à la demande des distributeurs de vaccins pour évaluer la couverture vaccinale contre la grippe. À noter que cette couverture grippe est également estimée chaque année par l'Assurance Maladie 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).

Les enquêtes par sondage ont l'avantage de pouvoir être adaptées au type d'information recherché et de fournir des données très complètes et de qualité lorsque l'enquête est bien conçue. Elles nécessitent des compétences en épidémiologie et en statistique pour la réalisation d'un plan de sondage adéquat et une analyse adaptée. Elles sont aussi consommatrices de temps et peuvent être assez coûteuses.

Place des indicateurs indirects de couverture vaccinale : données de vente et de remboursements

Les données de ventes de vaccins aux officines sont fournies par le Groupement pour l'élaboration et la réalisation de statistiques (Gers) et analysées par l'InVS. Elles peuvent être considérées comme reflétant les ventes de vaccins aux particuliers. Ces données ne constituent qu'un indicateur indirect de couverture vaccinale, notamment parce qu'elles ne sont pas déclinées par âge, et surtout parce qu'elles ne se rapportent pas à une population cible, c'est-à-dire à une population qui aurait dû recevoir une vaccination (le dénominateur nécessaire au calcul de la couverture vaccinale). En revanche, leur fréquence mensuelle et leur déclinaison géographique fine les rendent utiles pour suivre les grandes tendances de l'état vaccinal dans la population à différentes échelles géographiques. Les ventes de vaccins constituent un des indicateurs de couverture vaccinale de la loi de santé publique de 2004, publiés chaque année par le ministère de la Santé. En Ile-de-France, cet indicateur a été utilisé dans le suivi de l'impact sur la couverture vaccinale de la disparition de la multipuncture et son remplacement par le BCG intradermique en janvier 2006, et aussi de l'impact de la suspension de l'obligation vaccinale en juillet 2007.

Les données de remboursements de vaccins, également utilisées comme un indicateur indirect de couverture vaccinale, proviennent du système national d'informations interrégimes de l'Assurance Maladie (SNIIR-AM) mis en œuvre par la Cnamts depuis 2003. Il s'agit de données agrégées, disponibles depuis l'année 2004, déclinées par date de remboursement et par groupe d'âge, cette dernière déclinaison étant un avantage par rapport aux données de vente. Ces données analysées par l'InVS ne permettent pas le calcul direct de la couverture vaccinale (en raison de l'absence de dénominateur), mais permettent de décrire les tendances de l'activité vaccinale au cours du temps. Ainsi,

les données du SNIIR-AM ont pu montrer la hausse des remboursements du vaccin pneumocoque conjugué heptavalent après sa recommandation en 2003 puis sa généralisation aux enfants de moins de 2 ans en juillet 2006, reflet de l'augmentation de la couverture vaccinale pour ce vaccin.

Les données du SNIIR-AM sont des données agrégées. En outre, un des inconvénients de cette base de données est qu'elle ne fournit aucun renseignement sur les personnes qui ne perçoivent pas de remboursement au cours d'une période donnée (« non consommants »). L'échantillon généraliste des bénéficiaires (EGB) a été mis en place par la Cnamts en partie pour remédier à cet inconvénient, et permet un calcul direct de la couverture vaccinale. Il s'agit d'un échantillon de bénéficiaires de l'Assurance Maladie ayant ou n'ayant pas fait l'objet de remboursements, dont les données sont conservées pendant vingt ans. Dans cet échantillon d'environ 500 000 personnes représentatives des assurés sociaux (pour l'instant uniquement du régime général), les caractéristiques administratives et sociodémographiques de chaque individu (issues d'une base administrative) sont reliées à leurs consommations de vaccins (issues de la base SNIIR-AM). L'EGB permet donc de reconstituer l'histoire vaccinale d'un sujet. Il peut être considéré comme une cohorte d'assurés sociaux suivis pendant vingt ans. Les estimations produites à partir de cet échantillon ont été en partie validées par l'InVS en comparant pour certains vaccins les estimations produites à partir de cet outil à celles aux couvertures estimées à partir des certificats de santé de l'enfant, les deux estimations donnant des résultats proches.

LES RÉSULTATS

BCG

Le vaccin BCG était encore obligatoire pour tous les enfants au moment des dernières enquêtes scolaires analysées. Elles montraient des couvertures BCG proches de 100 % aussi bien en classe de grande section de maternelle (enquête 2005-2006) qu'en CM2 (enquête 2004-2005). Les données de vente de vaccin BCG montraient une baisse importante entre 2004 et 2008 **[tableau I]**, cette diminution étant liée dans un premier temps à la disparition de la multipuncture en janvier 2006, puis à la suspension de l'obligation vaccinale en juillet 2007. Les effets de ces changements étaient constatés sur les données des certificats de santé du 24e mois, montrant une couverture vaccinale de 78,2 % en 2007 **[tableau II]**.

DTPolio et coqueluche

La vaccination diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche était stable et élevée à l'âge de 2 ans, proche de 100 % pour trois doses en 2007, la couverture pour la dose de rappel étant un peu inférieure, à 91 % **[tableau II]**.

Au-delà de 2 ans, la proportion d'enfants ayant reçu les rappels ultérieurs recommandés dans le calendrier vaccinal s'abaisse. En effet, alors qu'environ

91 % des enfants de CM2 ont reçu au moins les cinq doses de vaccin DTP et les quatre doses de vaccin contre la coqueluche recommandées à cet âge (enquête 2004-2005), seulement 80 % des enfants de 15 ans sont à jour pour le troisième rappel DTP recommandé à 11-13 ans et seulement la moitié des enfants de 15 ans ont reçu le deuxième rappel coqueluche recommandé à l'âge de 11-13 ans (enquête 2003-2004).

L'enquête Santé et protection sociale menée en 2002 par l'Irdes en France métropolitaine ainsi que des analyses menées par l'InVS ont montré que pour le tétanos, 62,3 % des personnes avaient été vaccinées depuis moins de dix ans et 71,2 % depuis moins de quinze ans. Les résultats montraient également une vaccination insuffisante contre la poliomyélite et la diphtérie, 36,1 % et 29,1 % des personnes avaient été vaccinées depuis moins de 10 ans et 41,9 % et 33,7 % depuis moins de 15 ans, respectivement. Dans cette enquête, la couverture vaccinale contre le tétanos était meilleure chez les hommes et dans certaines régions de résidence, alors qu'elle baissait avec l'âge, avec le niveau d'études bas, chez les résidents des grosses agglomérations et chez ceux ne bénéficiant pas d'une couverture complémentaire privée.

Rougeole-oreillons-rubéole

La couverture vaccinale vis-à-vis de la première dose du vaccin rougeole-oreillons-rubéole à 24 mois était d'environ 90 % en 2007, en légère hausse comparé aux années précédentes **[tableau II]**. Cette couverture variait selon les régions géographiques, les régions du sud de la France étant généralement moins bien couvertes que les régions du nord **[figure 1]**. Les dernières données disponibles issues des enquêtes scolaires montraient des couvertures ROR « 1 dose » de 93,3 % chez les enfants de grande section de maternelle (6 ans, enquête 2005-2006). Ce chiffre était très proche de celui retrouvé dans les enquêtes précédentes chez les enfants de classe de 3e (94 %) (15 ans, 2003-2004) et chez les enfants de CM2 (95 %) (11 ans, 2004-2005).

Concernant la deuxième dose de vaccin rougeole-oreillons-rubéole, introduite au calendrier vaccinal en 1996, les données montrent des couvertures insuffisantes mais en progression : 28 % chez les enfants de grande section de maternelle en 2002-2003, 66 % chez les enfants de 3e en 2003-2004, 74,2 % chez les enfants de CM2 en 2004-2005 (données rougeole, les données concernant les oreillons et la rubéole étant très proches). Cette progression indique la poursuite du rattrapage de la deuxième dose de vaccin ROR avec le temps.

Hépatite B

La couverture des enfants de 2 ans était proche de 42 % en 2007, en nette progression par rapport aux années précédentes **[tableau II]**. Cette progression était également attestée par les ventes de vaccin hépatite B de l'enfant, en franche augmentation entre 2004 et 2008 **[tableau I]**. Dans la dernière enquête scolaire réalisée chez les enfants de CM2 en 2004-2005, 38,9 % des enfants étaient à jour de leur vaccination contre l'hépatite B. Ces enfants

TABLEAU I

Nombre de doses de vaccins vendues pour chaque maladie à prévention vaccinale entre 2004 et 2008

	2004	2005	2006
BCG	1 009 690	956 211	378 306
DTCP (enfant)	3 547 473	3 450 697	3 667 357
Haemophilus influenzae b	2 526 896	2 668 883	2 934 502
Pneumocoque heptavalent	1 560 723	2 045 544	2 471 709
Hépatite B enfant	1 014 945	1 119 120	1 265 552
Oreillons	1 747 763	2 102 478	2 453 864
Rougeole	1 754 834	2 108 475	2 461 031
Rubéole	1 796 266	2 145 608	2 500 066
DTP (enfant)	<3000	351 576	833 939
dTP (adulte) (Revaxis®)	3 825 948	3 817 782	2 890 231
dTcaP (adulte) (Repevax®, Boostrixtetra®)	<8000	358 178	659 501
Papillomavirus humain			

* Pour les vaccins DTP (enfants) et dTcaP (adultes), les variations sont données en prenant comme base l'année 2005.

TABLEAU II

Évolution des couvertures vaccinales BCG, DTCP, Hib, VHB, ROR des enfants âgés de 2 ans entre 1995 et 2007 (en pourcentage)

	1995	1996	1997	1998	1999
BCG	82,7	81,7	81,8	81,1	82,6
Diphtérie-tétanos					
3 injections	97,1	97,4	97,6	97,3	97,7
3 injections + rappel	88,5	89,8	89,7	87,6	87,7
Coqueluche					
3 injections	95,9	96,7	96,8	96,4	96,8
3 injections + rappel	87,3	89,0	88,8	86,7	86,8
Poliomyélite					
3 injections	96,9	97,1	97,4	97,2	97,6
3 injections + rappel	88,1	89,4	89,3	87,4	87,5
Haemophilus influenzae b**				79,4	84,5
Hépatite B				27,5	23,9
ROR					
Rougeole	82,6	83,8	83,3	82,5	82,7
Oreillons					81,0
Rubéole	81,5	83,1	82,5	81,9	82,3

* Données non redressées. ** 3 injections plus rappel.

	2007	2008	Variation 2008-2004
	300 809	220 993	–78 %
	3 660 832	3 732 920	5 %
	2 937 821	3 023 058	20 %
	2 786 126	2 933 993	88 %
	1 319 825	1 851 511	82 %
	2 140 612	1 867 328	7 %
	2 151 686	1 875 941	7 %
	2 189 677	1 910 390	6 %
	959 990	316 491	–10 %*
	1 769 157	2 835 809	–25 %
	961 415	1 344 601	275 %*
	326 252	1 795 540	

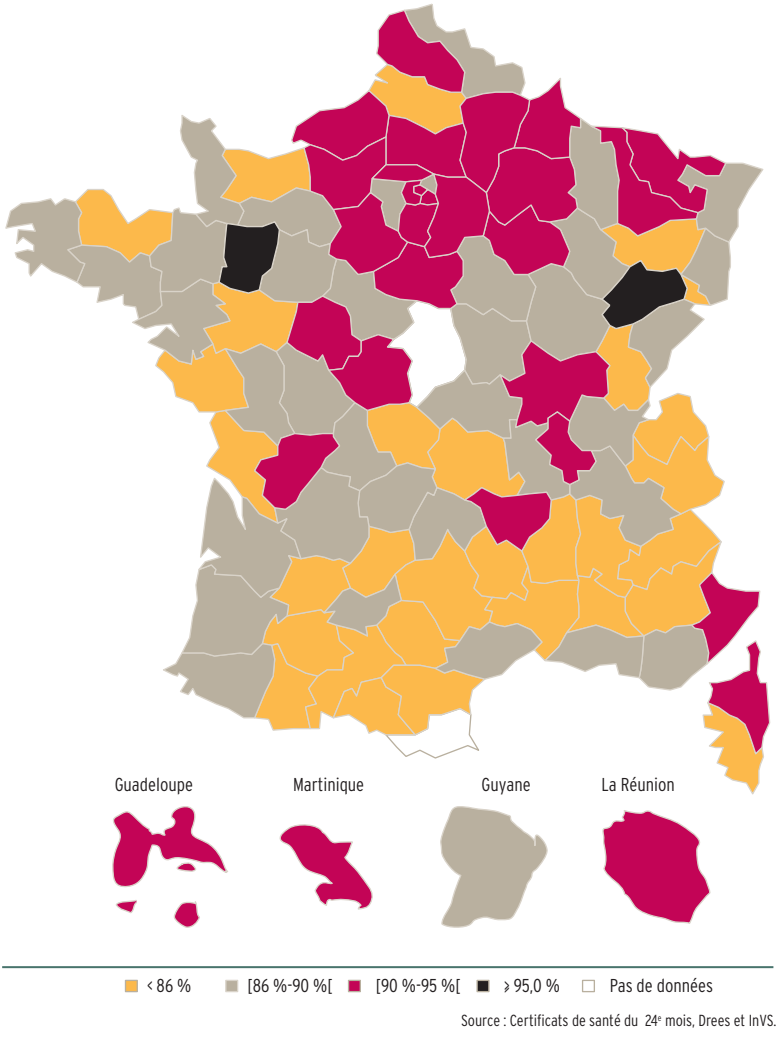
Source : Gers.

	2000	2001	2002	2003	2004	2005*	2006	2007
	83,1	83,0	85,0	84,6	84,1	81,2	83,3	78,2
	98,1	98,1	97,5	96,5	98,0	98,5	98,8	98,8
	88,0	87,9	88,4	89,3	90,0	89,4	90,8	91,5
	97,4	97,5	97,1	96,7	97,6	98,2	98,5	98,4
	87,2	87,2	87,9	88,8	89,6	89,0	90,3	91,0
	98,0	98,0	97,4	96,2	97,9	98,4	98,7	98,6
	87,7	87,7	88,3	89,1	89,9	89,2	90,5	91,2
	86,1	85,8	86,5	86,6	87 ,0	87,5	88,7	88,9
	26,0	28,0	29,2	27,6	29,0	35,1	39,3	41,9
	84,1	84,6	85,9	87,3	87,0	87,2	89,4	90,1
	83,5	84,2	85,7	87,1	86,8	87,0	89,2	89,7
	83,8	84,2	85,6	87,0	86,8	87,0	89,1	89,5

Source : Drees et certificats de santé.

FIGURE 1

Couverture vaccinale des enfants de 2 ans contre la rougeole, les oreillons et la rubéole par départements, 2003 à 2008 (en pourcentage)

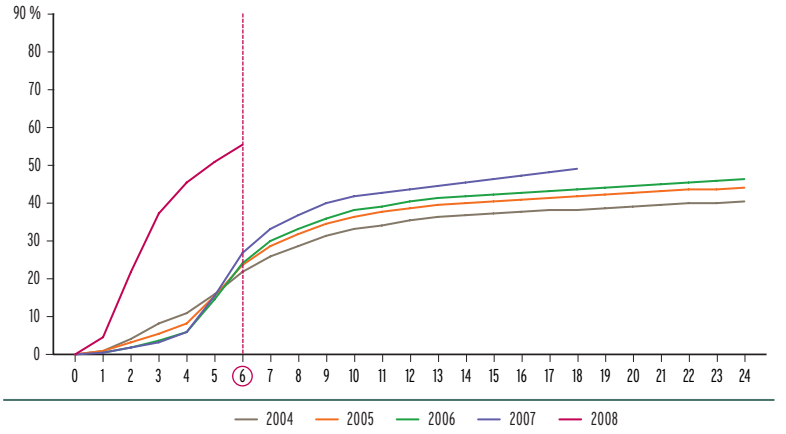


Source : Certificats de santé du 24e mois, Drees et InVS.

étaient nés pour la majorité d'entre eux en 1994, soit au moment de la mise en place de la recommandation de vaccination des nourrissons.
L'analyse des données de l'EGB montre que, alors qu'environ 20-25 % des nourrissons nés entre 2004 et 2007 et âgés de 6 mois avaient initié la vaccination contre l'hépatite B, cette proportion était passée à 55 % chez les enfants nés en 2008, reflétant très certainement l'effet bénéfique de l'introduction du vaccin hexavalent en mars 2008 **[figure 2]**.

FIGURE 2

Couverture vaccinale hépatite B « 1 dose » cumulée selon l'âge (en mois) et la cohorte de naissance, France



Source : Échantillon généraliste des bénéficiaires, InVS.

Infections à pneumocoque, *Haemophilus influenzae* b et grippe

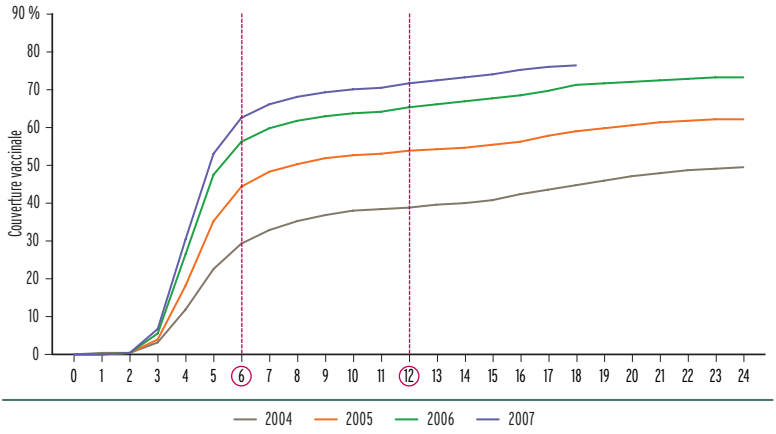
Du fait du caractère récent des recommandations, les données de couverture vaccinale pour le vaccin contre les infections invasives à pneumocoque ne sont pas nombreuses. Cependant, les données de ventes aux pharmacies montrent une progression rapide, le nombre de vaccins vendus ayant augmenté d'environ 88 % entre 2004 et 2008 **[tableau I]**.
L'analyse des données de l'EGB permet d'estimer la couverture vaccinale et de confirmer cette progression, la couverture « trois doses » à l'âge de 12 mois passant de 44 % à 80 % entre 2004 et 2007 **[figure 3]**. On observe également que la vaccination est effectuée de plus en plus tôt. En effet, à l'âge de 6 mois, 70 % des enfants nés en 2007 avaient été vaccinés, contre 33 % chez ceux nés en 2004, donc plus en conformité avec les recommandations du calendrier vaccinal.

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 89 % en 2007 **[tableau II]**, en lente progression comme indiqué également par les données de ventes de vaccin **[tableau I]**.

Concernant les données de la vaccination contre la grippe estimées par la Cnamts, 64 % de personnes âgées de 65 ans ou plus avaient été vaccinées en 2007-2008, ce chiffre étant de 48 % chez les sujets de moins de 65 ans atteints d'une ALD exonérante. En 2010, les analyses réalisées par l'InVS à partir de données de la Cnamts ont montré une couverture vaccinale par le vaccin pandémique A (H1N1) de 7,9 % dans la population, avec un taux chez la femme enceinte de 23 %.

FIGURE 3

Couverture vaccinale Pneumocoque heptavalent « 3 doses » cumulée selon l'âge (en mois) et la cohorte de naissance, France



Source : Échantillon généraliste des bénéficiaires, InVS.

Vaccination contre le papillomavirus humain (HPV)

Les données de vente pour cette vaccination introduite dans le calendrier vaccinal en juillet 2007 montrent une nette progression en 2008 **[tableau I]**. Cependant, la couverture vaccinale restait encore faible en 2008 puisque selon les données de l'EGB, parmi les jeunes filles âgées de 14 à 18 ans en 2008, 38,2 % avaient débuté une vaccination HPV et seulement 23 % avaient reçu trois doses de vaccin contre le HPV (données Cnamts, InVS).

Couverture vaccinale dans des groupes spécifiques

En 2008, une enquête nationale par sondage dans les établissements d'hébergement pour personnes âgées dépendantes (Ehpad) a montré des couvertures vaccinales pour la grippe saisonnière de 36 % chez les professionnels de santé, plus élevées chez les médecins (60 %) que chez les infirmières (45 %) et les aides-soignantes (34 %). La même année, une enquête par sondage dans les Ehpad de Bourgogne et Franche-Comté a montré une couverture vaccinale antipneumococcique chez ces résidents à risque de 27 %, la couverture vaccinale antitétanique chez les résidents étant de 44 %. En 2009, deux enquêtes de couverture vaccinale ont été effectuées pour estimer la couverture vaccinale vis-à-vis des vaccinations obligatoires et recommandées chez les personnels de santé. La première (enquête InVS-CIC de vaccinologie-Cochin Pasteur) a été réalisée chez les étudiants en santé en stage dans un hôpital de l'Assistance publique-Hôpitaux de Paris, la deuxième (enquête InVS-Geres) chez les soignants des établissements de soins de France. Ces deux enquêtes ont

montré que les soignants en poste et en formation étaient tous les deux globalement bien couverts par les vaccinations obligatoires (dTP, hépatite B, BCG), dont le taux se situait toujours au-dessus de 90 %. En revanche, ils étaient très insuffisamment vaccinés par les vaccinations recommandées (grippe saison précédente < 40 % ; rougeole « 2 doses » < 50 % ; rappel coqueluche de l'adolescence < 45 % ; varicelle < 30 %). Les auteurs de ces deux enquêtes concluaient à la nécessité de renforcer la politique vaccinale chez les professionnels de santé, en particulier pour les vaccinations recommandées.

LA MESURE DE L'EFFICACITÉ VACCINALE

Le terme d'efficacité vaccinale recoupe en fait deux notions différentes : *l'efficacité sérologique*, c'est-à-dire la capacité du vaccin à induire chez le sujet vacciné la production d'anticorps spécifiques neutralisants, et *l'efficacité clinique*, c'est-à-dire la capacité du vaccin à réduire la fréquence de la maladie chez les sujets vaccinés. La mesure de l'efficacité sérologique est effectuée lors des essais cliniques qui précèdent la mise sur le marché d'un nouveau vaccin. Mais ces études, de par le caractère limité dans le temps du suivi des sujets vaccinés, ne permettent pas de répondre à la question de la durée de la protection. De plus, elles sont limitées dans l'espace et dans le type de populations étudiées. À titre d'exemple, le vaccin vivant contre la poliomyélite, qui avait montré d'excellents taux de séroconversion dans les pays industrialisés, s'est révélé moins efficace dans le contexte des pays en développement ; c'est probablement l'existence, au moment de la vaccination dans les pays chauds, d'infections par d'autres virus qui entraîne 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, lui, 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) (devenues agences régionales de santé – ARS). 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 ÉPIDÉMIOLOGIQUE[1]

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

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

être explorées par les techniques de *l'épidémiologie analytique* (enquête cas/témoins ou de cohorte). Les conclusions de ces études sont utiles au choix des actions de prévention les plus efficaces et les plus efficientes. À l'occasion de phénomènes épidémiques, ces mêmes techniques sont utilisées pour identifier l'origine de l'épidémie afin de mettre en place le plus rapidement possible des mesures de contrôle au niveau de la source de contamination ou des sujets susceptibles d'être atteints ;

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

LES MODALITÉS DE LA SURVEILLANCE ÉPIDÉMIOLOGIQUE

Longtemps assimilée à la déclaration obligatoire qui en constituait le principal pilier, la surveillance épidémiologique a vu ses modalités se diversifier, pour mieux prendre en compte les caractéristiques spécifiques de chaque maladie à surveiller (essentiellement fréquence et gravité), ainsi que les modalités de leur 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 agences régionales de santé (ARS). 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 ;** *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 contre l'hépatite B dans le calendrier de routine de l'enfant dans tous les pays, y compris ceux où le taux de portage de l'anti-

TABLEAU III

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		■	
Haemophilus influenzae b			■ 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.

gène HBs est faible, s'est appuyée sur l'incapacité des stratégies de vaccination ciblées sur des groupes à risque à réduire de manière significative, dans les pays industrialisés, l'incidence de l'infection par le virus de l'hépatite B. De même, la vaccination des adolescentes contre la rubéole a eu un impact limité sur l'incidence des infections rubéoleuses durant la grossesse, ce qui a conduit l'ensemble des pays industrialisés à opter, dans un second temps, pour une stratégie de vaccination généralisée du nourrisson. 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 III**. 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 depuis février 2003), ainsi que la rougeole et l'hépatite A depuis 2005.

	Réseau d'hôpitaux Sentinelles	Centre national de référence	Surveillance hebdomadaire des armées	Couverture vaccinale
	■	■		■
		■		■
		■	■	
		■		■
		■		
		■	■	■
			■	■
		■	■	
		■		
		■		■
		■	■	■
				■
		■	■	■

Les réseaux de surveillance

La rougeole, les oreillons, les syndromes grippaux et la varicelle sont surveillés par le réseau Sentinelles (unité 707 de l'Inserm). La grippe est également surveillée par le réseau des praticiens participant aux groupements régionaux d'observation de la grippe (Grog).

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

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

Les infections invasives à Hib, méningocoque et pneumocoque, sont suivies par un réseau de laboratoires de microbiologie hospitaliers (Epibac). L'Observatoire des méningites de l'enfant constitue une source complémentaire aux données Epibac, qui ont l'avantage de permettre des estimations d'incidence mais comme principale limite de ne pas inclure de données cliniques ou vaccinales alors que c'est le contraire pour l'observatoire.

La plupart de ces maladies bénéficient également d'un CNR (*liste en Annexe 4*).

L'évolution des outils de surveillance : l'exemple historique 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, 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 où 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/RI1/2009/334 du 4 novembre 2009[2] 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 également été mise en place pour mieux connaître les chaînes de transmission résiduelles et faire la distinction entre cas importés et autochtones. À cet effet, un CNR pour la rougeole a été créé en 2002.

2. Circulaire RI1/2009/334 du 4 novembre 2009 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.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

Couverture vaccinale

- **Mesure de la couverture vaccinale en France : bilan des outils et méthodes en l'an 2000.** SaintMaurice : InVS, coll. *Enquêtes et études*, février 2001 : 56 p. En ligne : http://www.invs.sante.fr/publications/couverture_vaccinale/couverture_vaccinale.pdf
- Antona D., Fonteneau L., Lévy-Bruhl D., Guignon N., De Peretti C., Niel X., *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) : p. 45-49. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/06/beh_06_2007.pdf
- Cohen R., Gaudelus J., Pexoito O. **Vaccin antipneumococcique conjugué : estimation de la population cible. Enquête auprès de 1739 mères.** *Médecine et enfance* 2005 ; 25 (4) : p. 237-242.
- Cohen R., Gaudelus J., Pexoito 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 (10) : p. 557-561.
- Fonteneau L., Urcun J.-M., Kerneur C., Guthmann J.-P., Guignon N., Lévy-Bruhl D., *et al.* **Couverture vaccinale des enfants âgés de 11 ans scolarisés en CM2, France, 2004-2005.** *Bull Epidemiol Hebd* 2008 ; (51-52) : p. 493-497. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2008/51_52/beh_51_52_2008.pdf
- Fonteneau L., Collet M., Vilain A., Herbet J.-B., Lévy-Bruhl D. **Couvertures vaccinales chez l'enfant estimées à partir des certificats de santé du 24e mois, France, 2004-2007.** *Bull Epidemiol Hebd* 2010 ; (31-32) : p. 329-333. En ligne : http://www.invs.sante.fr/behweb/2010/01/pdf/a-2.pdf
- Fonteneau L., Guthmann J.-P., Collet M., Villain A., Herbet J.-B., Lévy-Bruhl D. **Couverture vaccinale hépatite B chez l'enfant estimée à partir des certificats de santé du 24e mois, France, 2004-2007.** *Bull Epidemiol Hebd Web* ; 17 mai 2010, 1. En ligne : http://www.invs.sante.fr/behweb/2010/01/index.htm
- 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) : p. 307-310.
- Guignon N., Collet M., Gonzalez L., Guthmann J.-P., Fonteneau L. **La santé des enfants en grande section de maternelle en 2005-2006.** *Etudes & Résultats* 2010 ; (737) : p. 1-8. En ligne : http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/er737-3.pdf
- Guthmann J.-P., Fonteneau L., Antona D., Lévy-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) : p. 441-445. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf
- Guthmann J.-P., Fonteneau L., Antoine D., Cohen R., Lévy-Bruhl D., Che D. **Couverture vaccinale BCG et épidémiologie de la tuberculose chez l'enfant : où en est-on un an après la levée de l'obligation vaccinale en France ?** *Bull Epidemiol Hebd 2009* ; (12-13) : p. 113-116. En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/12_13/beh_12_13_2009.pdf
- Guthmann J.-P., de La Rocque F., Boucherat M., Van Cauteren D., Fonteneau L., Lécuyer A., *et al.* **Couverture vaccinale BCG en médecine libérale : premières données chez le nourrisson, sept mois après la levée de l'obligation vaccinale en France.** *Arch Pediatr 2009* ; 16 (5) : p. 489-495.
- Guthmann J.-P., Fonteneau L., Desplanques L., Lévy-Bruhl D. **Couverture vaccinale BCG chez les enfants nés après la suspension de l'obligation vaccinale et suivis dans les PMI de France : enquête nationale 2009.** *Arch Pédiatr 2010* ; 17 (9) : p. 1281-1287.
- Guthmann J.-P., Fonteneau L., Antona D., Lévy-Bruhl D. **Vaccination anti-tétanique chez l'adulte en France : facteurs associés à la couverture vaccinale et à la connaissance du statut vaccinal.** *Med Mal Infect* 2010 ; 40 (10) : p. 560-567.
- Guthmann J.-P., Bone A., Nicolau J., Lévy-Bruhl D. **Insuffisance de couverture vaccinale grippale A(H1N1) 2009 en population générale et dans les groupes à risque durant la pandémie 2009-2010 en France.** *Bull Epidemiol Hebd Web* 2010 ; (3) : 6 p. En ligne : http://www.invs.sante.fr/behweb/2010/03/index.htm

- Guthmann J.-P., Fonteneau L., Ciotti C., Bouvet E., Pellissier G., Lévy-Bruhl D., *et al*.
Couverture vaccinale des soignants travaillant dans les établissements de soins de France. Résultats de l'enquête nationale Vaxisoin, 2009.
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (35-36) : p. 370-375.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/35_36/beh_35_36_2011.pdf
- Loulergue P., Fonteneau L., Armengaud J.-B., Momcilovic S., Lévy-Bruhl D., Launay O., *et al*.
Couverture vaccinale des étudiants en santé en stage dans les hôpitaux de l'AP-HP en 2009. Enquête Studyvax.
Bull Epidemiol Hebd 2011 ;(35-36) : p. 376-378.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/35_36/beh_35_36_2011.pdf
- Tiv M., Clinard F., Guthmann J.-P., Gavazzi G., Legris C., Tillier C., *et al*.
Couvertures vaccinales anti-pneumococcique et anti-tétanique chez les résidents des établissements d'hébergement pour personnes âgées de Bourgogne et Franche-Comté, 2009.
Bull Epidemiol Hebd 2010 ; (4) : p. 129-132.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/04/beh_04_2010.pdf
- Vaux S., Noël D., Fonteneau L., Guthmann J.-P., Lévy-Bruhl D.
Influenza vaccination coverage of healthcare workers and residents and their determinants in nursing homes for elderly people in France: a cross-sectional survey.
BMC Public Health 2010 ; 10 : p. 159.

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) : p. 205-212.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2005/41_42/beh_41_42_2005.pdf
- InVS.
Surveillance nationale des maladies infectieuses, 1998-2000.
Saint-Maurice : InVS, 2002 : 342 p.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/publications/2003/snmi/
- Drucker J., Lévy-Bruhl D.
Stratégies vaccinales et santé publique.
Virologie 1998 ; 2 (n° spécial), p. 97-108.
- Lévy-Bruhl D.
Politique vaccinale.
In : *Traité de santé publique*.
Paris : Flammarion Médecine-Sciences, 2007 : p. 134-145.
- Ramsay M.E., 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.

Opinions et comportements vis-à-vis de la vaccination

Avant de pratiquer une vaccination, les professionnels de santé répondent souvent aux questions que se posent les personnes et les parents d'enfants qu'ils vont vacciner ; ils cherchent à leur apporter une information claire et appropriée sur la nature de la vaccination à réaliser, 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 à qui est proposée la vaccination a besoin de poser des questions et d'exprimer ses réticences afin de prendre sa décision. Le professionnel de santé doit pouvoir l'aider à formuler ses préjugés, ses appréhensions ainsi que les avantages qu'elle trouve à la vaccination, et à prendre sa décision.

UNE OPINION TOUJOURS FAVORABLE À LA VACCINATION ?

De nombreuses enquêtes mettent en évidence les écarts qui existent entre les opinions, les attitudes, les comportements et les pratiques, aussi bien dans la population générale que chez les professionnels de santé.

ENQUÊTES EN POPULATION GÉNÉRALE

Le *Baromètre santé 2005*, enquête réalisée auprès d'un échantillon de 30 000 personnes (dont 4 000 détentrices exclusives de téléphone portable) âgées de 12 à 75 ans en France métropolitaine, indiquait que 9 personnes

sur 10 gardaient une opinion favorable à la vaccination (43 % « *très favorables* » et 47 % « *plutôt favorables* »). Toutefois, les enquêtes réalisées en 2010 au moment des campagnes de vaccination contre la grippe A (H1N1) ont mis en évidence une adhésion moins inconditionnelle aux vaccinations, celle-ci s'exprimant en faveur de certaines vaccinations mais moindre pour d'autres comme la vaccination contre la grippe…

Une enquête (non publiée), réalisée par l'Inpes et BVA en 2004 auprès d'un échantillon national représentatif de la population âgée de 18 ans et plus, indiquait qu'une part très élevée des personnes interrogées (92 %) était d'accord avec la phrase : « *Les vaccins sont donnés aux enfants pour les protéger des maladies graves.* » Cependant, cette enquête montrait aussi que pour une partie non négligeable de la population, le processus de fabrication des vaccins, les procédures de développement et d'autorisation de mise sur le marché étaient inconnus. Ainsi, 10 % des personnes interrogées n'adhéraient pas à la proposition : « *Les vaccins sont testés pour s'assurer qu'ils sont sans risque* », 17 % n'étaient pas d'accord avec celle : « *Un vaccin dangereux serait identifié comme tel lors des essais cliniques* », et 22 % exprimaient des doutes sur l'efficacité des mesures de sécurité employées dans la fabrication des vaccins. Cinquante-cinq pour cent des personnes interrogées approuvaient l'idée qu'« *il est très angoissant de se faire vacciner avec un nouveau vaccin, même s'il a été soigneusement testé* » et 38 % estimaient qu'« *en se faisant vacciner, il est possible d'attraper une forme grave de la maladie contre laquelle le vaccin est censé protéger* ». Enfin, 40 % des personnes interrogées déclaraient « *ne pas savoir comment marche un vaccin* ». De nombreuses personnes n'avaient pas d'opinion sur la réponse, ce qui témoignait de leurs incertitudes sur ce sujet. La même étude réalisée au Canada obtenait des résultats totalement différents, les Canadiens semblant beaucoup mieux informés sur les vaccinations que les Français.

L'épisode de la pandémie grippale en 2009-2010 a confirmé que l'opinion sur la vaccination pouvait être vulnérable aussi bien chez les patients que chez les professionnels de santé.

Dans le *Baromètre santé 2005*, 9 % de la population indiquaient être défavorables à au moins une vaccination : les personnes âgées étaient plus défavorables que les jeunes (14,5 % chez les 70-75 ans *versus* 5 % chez les 20-25 ans) ainsi que les personnes qui s'estimaient être mal informées (14 %). Ces personnes étaient 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 au moins une vaccination, 16 % se disaient défavorables à toutes les vaccinations (soit au total moins de 2 % de la population générale), 23 % ne pouvaient préciser les vaccinations auxquelles elles l'étaient et la majorité d'entre elles était défavorable à seulement certains vaccins : grippe 24 %, hépatite B 24 %, BCG 9 %, rougeole-oreillons-rubéole (ROR) 5 %, diphtérie-tétanos-polio (dTPolio) 2 %.

Lorsqu'on interrogeait la population adulte sur la dernière vaccination pratiquée au cours des dix dernières années, 90 % déclaraient s'être fait vacciner

contre au moins une maladie. Ce pourcentage évoluait 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.

Les études sur la couverture vaccinale, menées par l'Institut de veille sanitaire (InVS) et la direction de la Recherche, des Études, de l'Évaluation et des Statistiques (Drees), indiquent des différences selon la localisation géographique, avec des taux plus faibles de dernières vaccinations au cours des dix années écoulées dans les départements du sud de la France. Une étude réalisée par l'Inpes, en mai 2009, auprès des médecins généralistes sur leurs pratiques de vaccination associée contre la rougeole, oreillons, rubéole (ROR) montrait de légères différences de pratiques pouvant expliquer en partie les disparités géographiques de couverture vaccinale.

Quant à la décision de se faire vacciner, dans un cas sur deux la personne elle-même déclarait, en 2005, être à l'origine de la démarche.

ENQUÊTE AUPRÈS DES PROFESSIONNELS DE SANTÉ

Du côté des professionnels de santé, le *Baromètre santé médecins généralistes 2009,* enquête réalisée auprès de 2 083 médecins généralistes (1 898 par téléphone et 185 par Internet), indique que ceux-ci restent très majoritairement favorables à la vaccination (97,5 % des médecins dont près de 77 % « *très favorables* » et 20,6 % « *favorables* »). Ces résultats sont confirmés par une autre étude réalisée par l'Inpes en mai 2010.

Les opinions des médecins généralistes varient selon la nature du vaccin. La vaccination ROR recueille 82,1 % d'opinions « *très favorables* » et 14,7 % d'opinions « *favorables* » ; 85,7 % des médecins interrogés déclarant la proposer systématiquement aux parents d'enfants de 1 à 2 ans. Pour la vaccination contre l'hépatite B, 94 % des médecins étaient favorables à la vaccination des adultes à risque, 78,7 % à celle des adolescents et 68 % à la vaccination des nourrissons. Quant à la vaccination antipneumococcique, 63 % des médecins interrogés y étaient très favorables et 59 % l'étaient à la vaccination contre les infections à papillomavirus humain (HPV, *Human Papilloma Virus*). Pour le BCG, les opinions étaient plus partagées : 42 % de médecins très favorables en Ile-de-France et 37 % dans les autres régions. Toujours dans le *Baromètre santé médecins généralistes 2009*, 81 % des médecins généralistes déclaraient proposer systématiquement la vaccination contre la grippe aux personnes âgées. Quant à leurs pratiques personnelles, près de 75 % des médecins interrogés disaient s'être fait vacciner contre la grippe saisonnière l'hiver 2008 et 88 % déclaraient être complètement vaccinés contre l'hépatite B.

Cependant, dans une étude réalisée en 2005 par l'Inpes et BVA auprès d'un échantillon représentatif de 400 médecins généralistes et pédiatres, 58 % déclaraient se poser des questions sur l'opportunité de certains vaccins donnés aux enfants et 31 % faisaient part de craintes par rapport à la sécurité de certains vaccins.

RÉPONDRE AUX INTERROGATIONS SUR LA VACCINATION

L'interprétation de ces différentes enquêtes indique que si l'adhésion de la population à la vaccination reste globalement satisfaisante, plusieurs témoins montrent que s'est installé depuis une douzaine d'années, à bas bruit, un questionnement autour de la vaccination. Pour certains auteurs, c'est à travers une moins bonne crédibilité dans la vaccination contre l'hépatite B parmi les médecins et le grand public que se serait installée une certaine fragilisation des certitudes vis-à-vis de la vaccination en général et de certains vaccins en particulier. La défiance à l'égard de la vaccination contre la grippe A (H1N1) a confirmé cette fragilité des opinions et attitudes.

La confiance systématique accordée à la vaccination apparaît ainsi un peu diminuée ; une démarche d'information et d'éducation mieux adaptée au contexte actuel est donc à promouvoir, afin de consolider cette pratique de prévention des maladies infectieuses irremplaçable qu'est la vaccination.

À la différence de la prise en charge d'une maladie chronique, la vaccination se situe souvent dans une démarche de soins plus ponctuelle, au moins pour les adultes et les adolecents. Les occasions manquées ou négligées notamment par insuffisance de temps ou d'information sont fréquentes, au-delà des réticences, et il est nécessaire de les avoir à l'esprit. Pour ces raisons, elles peuvent être plus difficiles à percevoir et à comprendre par les médecins. Or, ces réticences peuvent conduire la personne à manquer une vaccination nécessaire.

Une enquête qualitative réalisée en 2001 par Ipsos pour le CFES (non publiée) auprès d'un panel grand public avait mis en évidence des réticences face à la vaccination. Parmi les plus fréquentes, on retrouvait :

« *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…* »

Ces interrogations et réticences sont retrouvées dans tous les pays à des degrés divers suivant les cultures ; elles ont toujours existé, mais leur écho et leur propagation se voient amplifiées par l'usage des médias sociaux et d'Internet. L'injection d'un vaccin peut être source d'anxiété pour toute personne — enfant, adolescent ou adulte —, ne serait-ce que la peur de la

DIALOGUER AVEC LE PATIENT

Lors du dialogue avec le patient, la prise en compte des représentations ou des savoirs préalables de la personne est essentielle, car ils peuvent être des obstacles à la compréhension et à l'appropriation de connaissances nouvelles. Ainsi il peut être opportun :

- de commencer par **explorer ce que sait le patient,** son point de vue sur la question ;
- de demander au patient de préciser **ses préoccupations** sur la vaccination ;
- de **repérer des signes de réticence,** dans ses propos et/ou ses attitudes ;
- d'**utiliser ce qu'il a exprimé pour lui donner des informations,** des explications, notamment sur les maladies évitées par la vaccination, leurs modes de transmission, les effets indésirables du vaccin qu'il ne faut pas éluder, mais les comparer aux effets délétères de la maladie ;
- de lui demander ensuite **ce qu'il a compris** et s'il lui reste des questions ;
- enfin, de **reformuler**, si besoin, les propos du patient.

Inciter le patient à faire le point sur les avantages de la vaccination et sur ses réticences en lui demandant son point de vue sur certaines expressions souvent entendues (« *j'ai peur des piqûres* », « *je pense que le vaccin ne sert à rien* », « *je pense utile de me faire vacciner à cause de la gravité de la maladie* », « *une maladie peut disparaître si tout le monde se fait vacciner…* »), permet d'identifier les éléments positifs – parfois non énoncés spontanément – et négatifs qu'il attribue à la vaccination. Ensuite, faire hiérarchiser ces différents points et discuter de ce qui est le plus important pour lui permettre de compléter cette balance décisionnelle et de l'accompagner dans son choix.

Au-delà des réticences habituelles, peuvent exister d'autres obstacles (y compris temps, moyens financiers, etc.), 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, et d'en reparler plus largement lors d'une prochaine consultation. Cependant, chez les adultes et les adolescents consultant ponctuellement, le risque de reporter une vaccination à une date non déterminée est un motif très fréquent d'occasion manquée.

Cela étant, 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 l'incite pas forcément à accepter la vaccination ; cela peut même avoir l'effet opposé, en renforçant ses résistances.

Pour les personnes qui demeurent indécises ou réservées face à la vaccination, un document écrit présentant les maladies, le vaccin, le nombre de doses, les effets secondaires potentiels, le ratio bénéfice/risque… peut aider le médecin et servir de support à cette communication.

L'Inpes édite des documents sur les vaccinations qui permettent de répondre aux questions les plus fréquentes. Ces documents sont disponibles gratuitement *(voir sur le site Internet de l'Inpes « questions de vaccination »*[1]*)*.

---

1. En ligne : http://www.inpes.sante.fr/50000/OM/pdf/vaccination/09vod_guide_medecin.pdf, En ligne : http://www.inpes.sante.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1105.pdf [dernière consultation le 24/7/2011].

piqûre ou de la douleur. Face à l'anxiété, les arguments rationnels ont peu de poids.

C'est pourquoi il sera nécessaire de rassurer la personne, lui permettre d'exprimer ses craintes, de répondre à ses questions et de lui laisser une part d'initiative dans la décision tout en lui facilitant le parcours pour se faire vacciner (prescription, délivrance, administration, mémorisation, etc.). Pour le médecin, il est essentiel de savoir qu'il a un rôle capital vis-à-vis de son patient. En effet, toutes les études récentes mettent en évidence la relation de confiance entre le patient et son médecin, notamment dans la prise de décision de se faire vacciner : pour plus de 90 % de la population, le médecin représente le principal vecteur d'information sur ce sujet.

Bibliographie

Les sites mentionnés ont été visités le 01/09/2011.

- Baudier F., Léon C.
  Le geste vaccinal : préserver sa place au cœur de la prévention.
  In : Beck F., Guilbert P., Gautier A. dir. *Baromètre santé 2005.* Saint-Denis : Inpes, coll. Baromètres santé, 2007 : p. 279-296.
- Chen R.T.
  Vaccine risks: real, perceived and unknown.
  Vaccine 1999 ; 17 (suppl 3) : S41-S46.
- Clark C.R.
  Creating information messages for reducing patient distress during health care procedures.
  Patient Education and Counseling 1997 ; 30 (3) : p. 247-255.
- Fonteneau L., Guthmann J.-P., Collet M., Vilain A., Herber J.B., Lévy-Bruhl D.
  Couverture vaccinale chez l'enfant estimée à partir des certificats de santé du 24e mois, France, 2004-2007.
  Bull Epidemiol Hebd 2010 ; (31-32) : p. 330.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2010/31_32/beh_31_32_2010.pdf
- Gautier A. dir.
  Baromètre santé médecins généralistes 2009.
  Saint-Denis : Inpes, coll. Baromètres santé, 2011 : 266 p.
- Jestin C., Proux E., Gautier A.
  Perception et pratiques de vaccination des médecins généralistes contre la rougeole en 2009. [communication affichée].
  4e Congrès de médecine générale, Nice (France), 2010.
- Nicolay N., Lévy-Bruhl D., Fonteneau L., Jauffret-Roustide M..
  Vaccination : perceptions et attitudes.
  In : Gautier A, Jauffret-Roustide M., Jestin. C dir. *Enquête Nicolle 2006. Connaissances, attitudes et comportements face aux risques infectieux.* Saint-Denis : Inpes, coll. Études santé, 2008 : p. 87-101.
- Sandrin Berthon B., Aujoulat I., Ottenheim C., Martin F. dir.
  L'Éducation pour la santé en médecine générale. De la fonction curative à la fonction éducative.
  Vanves : CFES, coll. Séminaires, 1997 : 176 p.
- Schwarzinger M., Flicoteaux R., Cortarenoda S., Obadia Y., Moatti J.-P.
  Low acceptability of A1/H1N1 Pandemic vaccination in french adult population: did public health policy fuel public dissonance ?
  Plos one 2010, 5 (4) : e10199.
- Vignier N., Jestin C., Arwidson P.
  Perceptions de l'hépatite B et de sa prévention. Premiers résultats d'une étude qualitative.
  Bull Epidemiol Hebd 2009 ; (20-21) : p. 212.
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2009/20_21/beh_20_21_2009.pdf

ANNEXES

425 | Annexe 1 Composition du Comité technique des vaccinations

427 | Annexe 2 Vaccins disponibles en France

431 | Annexe 3 Formulaire de « Déclaration d'effet indésirable »

437 | Annexe 4 Centres nationaux de référence 2012-2016

441 | Annexe 5 Centres régionaux de pharmacovigilance

445 | Annexe 6 Centres de vaccination anti-amarile

456 | Annexe 7 Centres et antennes de vaccination antirabique

467 | Annexe 8 Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole

474 | Sites Internet utiles sur la vaccination

477 | Abréviations, sigles et acronymes utilisés dans cet ouvrage

483 | Liste des tableaux et des figures

Annexe 1

Composition du Comité technique des vaccinations

Arrêté du 17 juin 2011, portant nomination au Comité technique des vaccinations[1]

Sont nommés en tant que membres du Comité technique des vaccinations au titre des personnalités qualifiées :
Mme Dominique Abiteboul, médecin du travail, hôpital Bichat, Paris
Mme Brigitte Autran, immunologiste, hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris
M. Jean Beytout, médecin infectiologue, CHU de Clermont-Ferrand
Mme Agathe Billette de Villemeur, médecin de santé publique épidémiologiste, rectorat de Grenoble
M. Benoît Dervaux, économiste de la santé, université de Lille
M. Daniel Floret, pédiatre, hôpital Femme, Mère, Enfant, Lyon
M. Serge Gilberg, médecin généraliste, Paris
M. Emmanuel Grimprel, pédiatre, hôpital Armand-Trousseau, Paris
M. Thomas Hanslik, médecin de santé publique, hôpital Ambroise-Paré, Boulogne-Billancourt
Mme Odile Launay, médecin interniste, hôpital Cochin, Paris
M. Thierry May, médecin infectiologue, CHU de Nancy
Mme Anne-Marie Monnier-Curat, sage-femme, Paris
Mme Élisabeth Nicand, microbiologiste, Pau-Orthez
M. Jérôme Sclafer, médecin généraliste, Paris
M. Muhamed-Kheir Taha, microbiologiste, Institut Pasteur, Paris
M. Didier Torny, sociologue, Inra RITME, Ivry-sur-Seine
M. Benoît de Wazières, médecin gériatre, CHU de Nîmes

1. Vu l'arrêté du 1er février 2011 relatif aux commissions spécialisées composant le Haut Conseil de la santé publique et l'arrêté du 1er février 2011 relatif à la composition du Comité technique des vaccinations.

Arrêté du 17 juin 2011, relatif au Comité technique des vaccinations

Sont membres de droit du Comité technique des vaccinations sans voix délibérative et peuvent se faire représenter :
1° le directeur central du Service de santé des armées ;
2° le directeur général de l'Enseignement scolaire ;
3° le directeur général de la Santé ;
4° le directeur de la Sécurité sociale ;
5° le directeur général du Travail ;
6° Le directeur général de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé ;
7° Le directeur général de l'Institut national de prévention et d'éducation pour la santé ;
8° Le directeur général de l'Institut de veille sanitaire ;
9° Le directeur de la Haute Autorité de santé.

Secrétariat et coordination

Direction générale de la Santé, Maspras, Secrétariat général du Haut Conseil de la santé publique

Annexe 2

Vaccins disponibles en France

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
LES VACCINS POLYOSIDIQUES		
Vaccin contre les infections à méningocoque des sérogroupes A et C	Vaccin méningococcique A + C polyosidique ®	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre les infections à méningocoque des sérogroupes A, C, Y, W135	Mencevax®	GlaxoSmithKline
Vaccin contre les infections à méningocoque des sérogroupes A, C, Y, W135 conjugué	Menveo®	Novartis Vaccines and Diagnostics SAS
Vaccin contre les infections à méningocoque du sérogroupe C conjugué	Méningitec® Menjugatekit® Neisvac®	Pfizer Holding France Novartis Vaccines and Diagnostics SAS Baxter SAS
Vaccin contre les infections à pneumocoque (23 valences)	Pneumo 23® Pneumovax	Sanofi Pasteur MSD SNC Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre les infections à pneumocoque (13 valences) conjugué	Prevenar 13®	Pfizer Holding France
Vaccin contre la fièvre typhoïde	Typhim Vi® Typherix®	Sanofi Pasteur MSD SNC GlaxoSmithKline
Vaccin contre les infections à *Haemophilus influenzae* type b conjugué	Act-Hib®	Sanofi Pasteur MSD SNC

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
LES VACCINS VIRAUX		
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® Prévigrip®** Vaxigrip® Vaxigrip Enfants®* Gripguard®**	Novartis Vaccines and Diagnostics SAS GlaxoSmithKline Pierre Fabre Médicament Solvay-Pharma Sanofi Pasteur MSD SNC Novartis Vaccines and Diagnostics SAS 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	Ixiaro®	Intercell Biomedical ltd
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/Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccin contre la rubéole	Rudivax®	Sanofi Pasteur/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

* non commercialisé.

** non disponible fin 2011.

	Nom du produit	Laboratoire exploitant
LES VACCINS COMBINÉS		
Vaccins à virus vivants atténués combinés		
Vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole	M-M-R Vax Pro® Priorix®	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 polyosidiques		
■ **2 valences**		
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 conte la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite	Revaxis® DTPolio**	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 *Haemophilus influenzae* type b conjugué, 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 *Haemophilus influenzae* type b conjugué, coquelucheux acellulaire, contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l'hépatite B	Infanrix Hexa®	GlaxoSmithKline
LES VACCINS BACTÉRIENS ET ANATOXINES		
Vaccin vivant atténué		
Vaccin contre la tuberculose	Vaccin BCG SSI® intradermique	Sanofi Pasteur MSD SNC
Vaccins inactivés ou tués		
Vaccin contre la leptospirose	Spirolept®	Axcell Biotechnologies
Anatoxine		
Anatoxine tétanique	Vaccin tétanique Pasteur®	Sanofi Pasteur MSD SNC

* non commercialisé.

** non disponible fin 2011.

Annexe 3

Formulaire de « Déclaration d'effet indésirable »

Les pages suivantes reproduisent en taille réelle le recto et le verso du formulaire de déclaration d'effet indésirable.
Il est disponible en ligne sur : https://www.formulaires.modernisation.gouv.fr/gf/cerfa_10011.do

afssaps
Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

DÉCLARATION D'EFFET INDÉSIRABLE SUSCEPTIBLE D'ÊTRE DÛ À UN MÉDICAMENT OU PRODUIT MENTIONNÉ À L'ART. R.5121-150

N° 10011*02

Art. L 5121-20 et R 5121-150 à R 5121-196 du Code de la Santé publique

Les informations recueillies seront, dans le respect du secret médical, informatisées et communiquées au Centre régional de pharmacovigilance (CRPV) et à l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (afssaps). Conformément aux articles 34 et 38 à 43 de la loi n° 78-17 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, le CRPV et l'afssaps veilleront à préserver la confidentialité des données mentionnées sur cette déclaration. Par ailleurs, le patient dispose d'un droit d'accès auprès du CRPV, lui permettant d'avoir connaissance de la totalité des informations saisies le concernant et de corriger d'éventuelles données inexactes, incomplètes ou équivoques.

DÉCLARATION À ADRESSER AU CRPV

Patient traité

Nom *(3 premières lettres)*

Prénom *(première lettre)*

Sexe ☐ F ☐ M

Département de résidence

Date de naissance

ou

Age

Poids

Taille

S'il s'agit d'un nouveau-né, les produits ont été pris :

☐ par le nouveau-né

☐ lors de l'allaitement

☐ par la mère durant sa grossesse.

☐ Trimestre de grossesse : *inscrire 1, 2, ou 3*

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 ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Disparition de la réaction après arrêt d'un ou des produits ?

Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Un ou des produits ont-ils été réintroduits ?

Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

Réapparition de la réaction après réintroduction ?

Sans information ☐ Non ☐ Oui ☐ N° N° N° N° N° N°

En cas d'administration de : **médicament dérivé du sang** ▶ *indiquer son N°* ☐

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 ☐☐

Date de survenue

Durée de l'effet

Nature et description de l'effet :
utiliser le cadre CI-APRES

Gravité

- ☐ Hospitalisation ou prolongation d'hospitalisation
- ☐ Incapacité ou invalidité permanente
- ☐ Mise en jeu du pronostic vital
- ☐ Décès

Evolution

- ☐ Guérison sans séquelle
- ☐ Décès dû à l'effet
- ☐ Décès sans rapport avec l'effet
- ☐ Sujet non encore rétabli
- ☐ Guérison avec séquelles
- ☐ Décès auquel l'effet a pu contribuer
- ☐ Inconnue

Description de l'effet indésirable :

Les obligations de signalement.

Article R.5121.170
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.5121-150, 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.5121-150 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.5121-196
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.5121-170 :

-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 4

Centres nationaux de référence 2012-2016*

Maladies transmissibles à prévention vaccinale**

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Arbovirus – Centre coordonnateur	Irba Unité de virologie – Antenne Marseille – Parc du Pharo Allée du médecin Colonel Eugène-Jamot BP 60109 13262 Marseille Cedex 07	Dr Isabelle Leparc-Goffart Tél. : 04 91 15 01 75 Fax : 04 91 15 01 72 Courriel : isabelle.leparcgoffart@gmail.com
CNR Arbovirus – Laboratoire associé	Institut Pasteur de Guyane Laboratoire de virologie 23 av Louis-Pasteur BP 6010 97306 Cayenne Cedex	Dr Philippe Dussart Mme Séverine Matheus Tél. : 05 94 29 26 09 Fax : 05 94 30 94 16 Courriel : pdussart@pasteur-cayenne.fr
CNR Arbovirus – Laboratoire associé	CHR Saint-Denis de La Réunion Laboratoire d'hémato-microbiologie Centre hospitalier régional Felix-Guyon 97405 Saint-Denis (La Réunion)	Dr Marie-Christine Jaffar-Bandjee Tél. : 02 62 90 59 34 Fax : 02 62 90 53 38 Courriel : marie-christine.jaffarbandjee@chr-reunion.fr
CNR Coqueluche et autres bordetelloses	Institut Pasteur Unité de recherche, prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines 25, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	Dr Nicole Guiso Tél. : 01 45 68 83 34 Fax : 01 40 61 35 33 Courriel : nicole.guiso@pasteur.fr

* Arrêté du 26 décembre 2011 fixant la liste des centres nationaux de référence pour la lutte contre les maladies transmissibles (CNR) et les laboratoires associés pour la période allant du 1er janvier 2012 au 31 décembre 2016, *JORF* n° 0302 du 30 décembre 2011, page 22804, texte n° 60.

** Liste complète des CNR des maladies transmissibles disponible sur le site de l'Institut de veille sanitaire : http://www.invs.sante.fr/fr/Espace-professionnels/Centres-nationaux-de-reference/

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Corynebactéries du complexe diphtheriae	Institut Pasteur Unité de recherche, prévention et thérapie moléculaires des maladies humaines 25, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	Dr Nicole Guiso Tél. : 01 45 68 83 34 Fax : 01 40 61 35 33 Courriel : nicole.guiso@pasteur.fr
CNR Entérovirus et Parechovirus – Centre coordonnateur	Hospices civils de Lyon (HCL) Laboratoire de virologie Est Centre de biologie et de pathologie Est Groupement hospitalier Est 59, bd Pinel 69677 Bron Cedex	Pr Bruno Lina Tél. : 04 72 12 96 18 (secrétariat) – 04 72 12 96 17 Fax : 04 72 12 95 00 Courriel : bruno.lina@chu-lyon.fr
CNR Entérovirus et Parechovirus – Laboratoire associé	CHRU de Clermont-Ferrand Laboratoire de virologie Centre de biologie Centre hospitalier universitaire 58, rue Montalembert 63003 Clermont-Ferrand Cedex	Pr Hélène Peigue-Lafeuille Tél. : 04 73 75 48 50 (secrétariat) Fax : 04 73 75 48 51 Courriel : hlafeuille@chu-clermont-ferrand.fr
CNR Escherichia coli, shigelles, salmonelles – Centre coordonateur	Institut Pasteur Unité de recherche et d'expertise des bactéries pathogènes entériques 28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	Dr François-Xavier Weill Tél. : 01 45 68 83 45 Fax : 01 45 68 83 45 Courriel : salmonella@pasteur.fr ou colishig@pasteur.fr ou francois-xavier.weill@pasteur.fr
CNR Escherichia coli, shigelles, salmonelles – Laboratoire associé	Hôpital Robert-Debré Service de microbiologie 48, bd Serurier 75019 Paris	Pr Edouard Bingen Tél. : 01 40 03 23 40 Fax : 01 40 03 24 50 Courriel : edouard.bingen@rdb.aphp.fr
CNR *Haemophilus influenzae*	CHRU de Lille Laboratoire de bactériologie-hygiène Institut de microbiologie Centre de biologie-pathologie Bd du Professeur Jules-Leclercq 59037 Lille Cedex	Dr Oliver Gaillot Tél. : 03 20 44 54 80 – 03 20 44 49 45 Fax : 03 20 44 48 95 Courriel : olivier.gaillot@chru-lille.fr
CNR Infections rubéoleuses materno-foetales	Hôpital Antoine-Béclère UF de virologie Service de microbiologie Hôpitaux universitaires Paris-Sud Assistance Publique-Hôpitaux de Paris 157, rue de la Porte-de-Trivaux 92141 Clamart Cedex	Dr Christelle Vauloup-Fellous Tél. : 01 45 37 42 98 (secrétariat) – 01 45 37 40 64 (ligne directe) Fax : 01 46 32 67 96 Courriel : christelle.vauloup@abc.aphp.fr
CNR Leptospirose	Institut Pasteur 28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	M. Mathieu Picardeau Tél. : 01 45 68 83 68 Fax : 01 40 61 30 01 Courriel : mathieu.picardeau@pasteur.fr
CNR Méningocoques	Institut Pasteur Unité des infections bactériennes invasives 28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	Dr Muhamed-Kheir Taha Mr Ala-Eddine Deghmane Tél. : 01 40 61 31 08 (secrétariat) Fax : 01 40 61 30 34 Courriel : muhamed-kheir.taha@pasteur.fr
CNR Mycobactéries et résistance aux antituberculeux – Centre coordonnateur	Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière Charles-Foix (Assistance publique-Hôpitaux de Paris) Laboratoire de bactériologie-hygiène 47-83, bd de l'Hôpital 75634 Paris Cedex 13	Pr Vincent Jarlier Tél. : 01 42 16 20 70 Fax : 01 42 16 20 83 Courriel : vincent.jarlier@psl.aphp.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Mycobactéries et résistance aux anti-tuberculeux – Laboratoire associé	Groupe hospitalier Saint-Louis – Lariboisière – Fernand Widal Assistance Publique-Hôpitaux de Paris Laboratoire de bactériologie-virologie-hygiène 2, rue Ambroise Paré 75018 Paris Cedex 18	Pr Emmanuelle Cambau Tél. : 01 49 95 65 54 Fax : 01 42 49 92 00 Courriel : emmanuelle.cambau@lrb.aphp.fr
CNR Papillomavirus	Institut pasteur Unité de rétrovirologie moléculaire 25, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	Pr Simon Wain-Hobson Tél. : 01 45 68 88 21 Fax : 01 45 68 88 74 Courriel : simon.wain-hobson@pasteur.fr
	Institut pasteur Unité génétique, papillomavirus et cancer humain	Dr Isabelle Heard Tél. : 01 40 61 31 39 Fax : 01 44 38 94 84 Courriel : isabelle.heard@pasteur.fr
CNR Pneumocoques	Hôpital Européen Georges-Pompidou Laboratoire de microbiologie 20, rue Leblanc 75908 Paris Cedex 15	Dr Emmanuelle Varon Pr Laurent Gutmann Tél. : 01 56 09 39 67 Fax : 01 56 09 24 46 Courriel : emmanuelle.varon@egp.aphp.fr Courriel : laurent.gutmann@egp.aphp.fr
CNR Rage	Institut Pasteur Unité dynamique des Lyssavirus et adaptation à l'hôte 25, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	Dr Hervé Bourhy Tél. : 01 45 68 80 12 Fax : 01 40 61 31 20 Courriel : herve.bourhy@pasteur.fr
CNR Virus de la rougeole et Paramyxoviridae	CHU de Caen Laboratoire de virologie Avenue Georges-Clemenceau 14033 Caen Cedex 9	Pr Astrid Vabret Tél. : 02 31 27 25 54 (secrétariat) Fax : 02 31 27 25 57 Courriel : vabret-a@chu-caen.fr – cnr-roug-para@chu-caen.fr
CNR Vibrions et choléra	Institut Pasteur Unité de recherche et d'expertise des bactéries pathogènes entériques 25-28, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	Dr Marie-Laure Quilici M. François-Xavier Weill Tél. : 01 40 61 33 85 – 01 45 68 82 21 – 01 45 68 83 45 Fax : 01 45 68 88 37 Courriel : quilici@pasteur.fr – fxweill@pasteur.fr
CNR Virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) – Centre coordonnateur	Hôpital Paul-Brousse Laboratoire de virologie 12-14, av. Paul-Vaillant-Couturier 94804 Villejuif	Pr Anne-Marie Roque-Alfonso Tél. : 01 45 59 69 56 Fax : 01 45 59 37 24 Courriel : anne-marie.roque@pbr.aphp.fr
CNR Virus des hépatites à transmission entérique (hépatites A et E) – Laboratoire associé	CHU de Toulouse Laboratoire de virologie Institut fédératif de biologie de Purpan 330, av. de Grande-Bretagne 31059 Toulouse Cedex 9	Pr Jacques Izopet Tél. : 05 67 69 04 22 Fax : 05 67 69 04 25 Courriel : izopet.j@chu-toulouse.fr
CNR Virus des hépatites B, C et Delta – Centre coordonnateur	Groupe hospitalier Henri-Mondor Service de bactériologie-virologie-hygiène et Inserm U955 51, av. du Maréchal-de-Tassigny 94010 Créteil Cedex	Pr Jean-Michel Pawlotsky Tél. : 01 49 81 48 29 – 01 49 81 28 27 Fax : 01 49 81 28 39 Courriel : jean-michel.pawlotsky@hmn.aphp.fr
CNR Virus des hépatites B, C et Delta – Laboratoire associé	Institut national de la transfusion sanguine Laboratoire d'expertise en virologie 6, rue Alexandre Cabanel 75015 Paris	Dr Syria Laperche Tél. : 01 44 49 30 52 Fax : 01 44 49 30 59 Courriel : slaperche@ints.fr

Centres nationaux de référence	Adresses	Contacts
CNR Virus des hépatites B, C et Delta – Laboratoire associé	Université Paris Nord XIII Bactériologie-virologie-hygiène – MCUPH APHP – Groupe hospitalier universitaire Nord Hôpital Avicenne 125, rue de Stalingrad 93009 Bobigny Cedex	Dr Emmanuel Gordien Tél. : 01 48 95 56 11 (service) – 01 48 95 55 55 (standard) Fax : 01 48 95 56 67 Courriel : emmanuel.gordien@avc.aphp.fr
Centre national de référence Virus entériques (à l'exception des entérovirus)	CHU de Dijon Laboratoire de virologie 2, rue Angélique-Du-Coudray BP 37013 21070 Dijon Cedex	Pr Pierre Pothier Tél. : 03 80 29 34 29 Fax : 03 80 29 32 80 Courriel : Pierre.Pothier@u-bourgogne.fr
CNR Virus Influenzae – Centre coordonnateur	Institut Pasteur Unité de génétique moléculaire des virus à ARN Département de virologie 25, rue du Docteur-Roux 75724 Paris Cedex 15	Dr Sylvie Van der Werf Tél. : 01 45 68 87 25 (secrétariat) – 01 40 61 87 22 Fax : 01 40 61 32 41 Courriel : sylvie.van-der-werf@pasteur.fr
CNR Virus Influenzae – Laboratoire associé	Hospices civils de Lyon (HCL) Laboratoire de virologie Est Institut de microbiologie Centre de biologie et de pathologie Est Groupement hospitalier Est 59, bd Pinel 69677 Bron Cedex	Pr Bruno Lina Tél. : 04 72 12 96 57 – 04 72 12 96 17 (secrétariat) Fax : 04 72 12 95 00 Courriel : bruno.lina@chu-lyon.fr – lina@univ-lyon1.fr
CNR Virus influenzae – Laboratoire associé	Institut pasteur de Guyane Laboratoire de virologie 23, av. Pasteur BP 6010 97306 Cayenne Cedex (Guyane)	Dr Philippe Dussart Tél. : 05 94 29 58 16 (secrétariat) – 05 94 29 58 27 (laboratoire) – 05 94 29 26 09 Fax : 05 94 29 58 09 Courriel : pdussart@pasteur-cayenne.fr

Annexe 5

Centres régionaux de pharmacovigilance*

Départements	Coordonnées	Contacts
02 Aisne 60 Oise 80 Somme	*Centre régional de pharmacovigilance* CHU Hôpital Sud Service de pharmacologie 80054 Amiens Cedex 1 Site Internet : http://www.chu-amiens.fr/pharmaco	Pr M. Andrejak Tél. : 03 22 45 54 10 Fax : 03 22 45 54 11 pharmacovigilance@chu-amiens.fr
49 Maine-et-Loire 53 Mayenne 72 Sarthe	*Centre régional de pharmacovigilance* CHRU 4, rue Larrey 49033 Angers Cedex 1 Site Internet : http://www.univ-angers.fr/asso/pharmacovigilance	Dr P. Lainé-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	*Centre régional de pharmacovigilance* 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, La Réunion)	*Centre régional de pharmacovigilance* Hôpital Pellegrin 33076 Bordeaux Cedex Site Internet : http://www.pharmacologie.u-bordeaux2.fr/fr/pharmacovigilance/index.htm	Dr F. Haramburu Tél. : 05 56 98 16 07 Fax : 05 57 57 46 60 pharmacovigilance@pharmaco.u-bordeaux2.fr

* Dernière consultation le 10/12/2011 sur le site de l'Afssaps. En ligne : http://www.afssaps.fr/Activites/Pharmacovigilance/Centres-regionaux-de-pharmacovigilance/(offset)/5

Départements	Coordonnées	Contacts
29 Finistère 56 Morbihan	*Centre régional de pharmacovigilance CHU de Brest* Hôpital de La Cavale Blanche Bd Tanguy-Prigent 29609 Brest Cedex	Pr C. Riché Tél. : 02 98 34 79 75 Fax : 02 98 34 79 77 crpv.brest@chu-brest.fr
14 Calvados 50 Manche 61 Orne	*Centre régional de pharmacovigilance* CHRU Av. de la Côte-de-Nacre 14033 Caen Cedex Site Internet : http://www.chu-caen.fr/service-37.html	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	*Centre régional de pharmacovigilance et d'information sur les médicaments* CHU – Centre de biologie 1er étage 58, rue Montalembert – BP 69 63003 Clermond-Ferrand Cedex 1	Pr A. Eschalier Tél. : 04 73 75 48 31 Fax : 04 73 75 48 32 pharmacovigilance@chu-clermontferrand.fr
21 Côte-d'Or 58 Nièvre 71 Saône-et-Loire 89 Yonne	*Centre régional de pharmacovigilance* Pôle des Pathologies lourdes – Vigilances 10, bd Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny – BP 77 908 21079 Dijon Cedex Site Internet : http://www.bourgogne.sante.gouv.fr/veille-alerte-securite-sanitaire/vigilance-gestion-des-risques/index.html	Dr C. Sgro Tél. : 03 80 29 37 42 Fax : 03 80 29 37 23 catherine.sgro@chu-dijon.fr
38 Isère	*Centre régional de pharmacovigilance* CHRU – Pavillon E BP 217 38043 Grenoble Cedex 09	Dr M. Mallaret Tél. : 04 76 76 51 45 Fax : 04 76 76 56 55 pharmacovigilance@chu-grenoble.fr
59 Nord 62 Pas-de-Calais	*Centre régional de pharmacovigilance* CHRU Place de Verdun 59045 Lille Cedex	Dr 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	*Centre régional de pharmacovigilance* CHRU 2, av. Martin-Luther-King 87042 Limoges Cedex	Pr L. Merle Tél. : 05 55 05 67 43 Fax : 05 55 05 62 98 pharmacovigilance@chu-limoges.fr
01 Ain 07 Ardèche 26 Drôme 69 Rhône 73 Savoie 74 Haute-Savoie	*Centre régional de pharmacovigilance de Lyon* Hospices civils de Lyon 162, av. 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 2A Corse-du-Sud 2B Haute-Corse 84 Vaucluse	*Centre régional de pharmacovigilance* Hôpital Salvator 249, bd Sainte-Marguerite BP 51 13274 Marseille Cedex 9 Site Internet : http://crpv.ap-hm.fr/	Dr M.-J. Jean-Pastor Tél. : 04 91 74 75 60 Fax : 04 91 74 07 80 marie-josephe.jean-pastor@ap-hm.fr
11 Aude 30 Gard 34 Hérault 48 Lozère 66 Pyrénées-Orientales	*Centre régional de pharmacovigilance* Service de pharmacologie médicale et toxicologie Hôpital Lapeyronie 371, av. du Doyen G.-Giraud 34295 Montpellier Cedex 5	Dr D. Hillaire-Buys 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	*Centre régional de pharmacovigilance* Hôpital central 29, av. du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny 54035 Nancy Cedex	Pr P. Gillet Tél. : 03 83 85 27 60 Fax : 03 83 32 33 44 crpv@chu-nancy.fr

Départements	Coordonnées	Contacts
44 Loire-Atlantique 85 Vendée	*Centre régional de pharmacovigilance* CHR Hôtel-Dieu Institut de Biologie 9, quai Moncousu 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 Hôpital de Cimiez Pavillon Victoria 4, av. Reine Victoria – BP 1179 06003 Nice Cedex 1 Site Internet : http://pharmacovigilance-nice.fr	Pr M.-D. Drici Tél. : 04 92 03 47 08 Fax : 04 92 03 47 09 pharmacovigilance@chu-nice.fr
75 Paris 1er 75 Paris 14e 75 Paris 15e 75 Paris 16e 92 Hauts-de-Seine	*Centre de pharmacovigilance* Hôpital européen Georges-Pompidou 20-40, rue Leblanc 75908 Paris Cedex 15	Dr A. Lillo Le Louet Tél. : 01 56 09 39 88 Fax : 01 56 09 39 92 crpv.hegp@egp.aphp.fr
77 Seine-et-Marne 94 Val-de-Marne	*Centre de pharmacovigilance* Hôpital Henri-Mondor 51, av. 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
75 Paris 2e 75 Paris 9e 75 Paris 10e 75 Paris 17e 75 Paris 18e 75 Paris 19e 78 Yvelines 95 Val-d'Oise	*Centre de pharmacovigilance* Hôpital Fernand-Widal 200, rue du Faubourg-Saint-Denis 75475 Paris Cedex 10 Site Internet : http://www.centres-pharmacovigilance.net/parisfw/index.html	Dr P. Eftekhari Tél. : 01 40 05 43 34 Fax : 01 40 35 76 28 pharmacovigilance.fwd@lrb.ap-hop-paris.fr
28 Eure-et-Loir 75 Paris 5e 75 Paris 8e 75 Paris 13e	*Centre de pharmacovigilance* Groupe hospitalier Pitié-Salpêtrière – Service de pharmacologie 47, bd de l'Hôpital 75651 Paris Cedex 13	Dr B. Lebrun-Vignes Tél. : 01 42 16 16 79 Fax : 01 42 16 16 88 pharmaco.vigilance@psl.aphp.fr
75 Paris 3e 75 Paris 4e 75 Paris 11e 75 Paris 12e 75 Paris 20e 93 Seine-Saint-Denis	CHU Saint-Antoine 184, rue du Faubourg-Saint-Antoine 75571 Paris Cedex 12 Site Internet : http://www.e-drugnews.com	Dr M. Biour Tél. : 01 43 47 54 69 Fax : 01 43 07 07 11 michel.biour@chusa.jussieu.fr
75 Paris 6e 75 Paris 7e 91 Essonne	Groupe hospitalier Cochin – Saint-Vincent-de-Paul 82, av. Denfert-Rochereau 75014 Paris	Dr F. Bavoux Tél. : 01 43 35 59 16 Fax : 01 43 35 59 17 pvigilance.bavoux@svp.ap-hop-paris.fr
16 Charente 17 Charente-Maritime 79 Deux-Sèvres 86 Vienne	*Centre régional de pharmacovigilance* 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	*Centre régional de pharmacovigilance* Hôpital Robert-Debré Av. du Général-Koenig 51092 Reims Cedex	Dr T. Trenque Tél. : 03 26 78 77 80 Fax : 03 26 83 23 79 pharmacovigilance@chu-reims.fr
22 Côtes-d'Armor 35 Ille-et-Vilaine	*Centre régional de pharmacovigilance* CHRU Hôpital 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

Départements	Coordonnées	Contacts
27 Eure 76 Seine-Maritime	*Centre régional de pharmacovigilance* Institut de biologie clinique Hôpital Charles-Nicolle CHU de Rouen 76031 Rouen Cedex Site Internet : http://www3.chu-rouen.fr/Internet/services/pharmacovigilance/	Dr N. Guillemant-Massy Tél. : 02 32 88 90 79 Fax : 02 32 88 90 49 pharmacovigilance@chu-rouen.fr
42 Loire	*Centre régional de pharmacovigilance* CHU de Saint-Étienne Bâtiment Médecine A - Niveau 0 Hôpital Nord Bd Pasteur, Pavillon 5 bis 42055 Saint-Étienne Cedex 02	Pr P. Mismetti Tél. : 04 77 12 77 37 Fax : 04 77 42 77 74 pharmacovigilance@chu-st-etienne.fr
67 Bas-Rhin 68 Haut-Rhin	*Centre régional de pharmacovigilance* Hôpital civil 1, place de l'Hôpital – BP 426 67091 Strasbourg Cedex	Dr. M. Tebacher-Alt 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	*Centre régional de pharmacovigilance* CHU Faculté de médecine 37, allée Jules-Guesde – BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7 Site Internet : http://www.pharmacovigilance-toulouse.com.fr	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	*Centre régional de pharmacovigilance* CHRU de Tours 2, bd Tonnellé 37044 Tours Cedex 09 Site Internet : http://www.chu-tours.fr/site_pro/pharmacovigilances/	Dr A.P. Jonville-Bera Tél. : 02 47 47 37 37 Fax : 02 47 47 38 26 crpv@chu-tours.fr

Annexe 6

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	Téléphones
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	Av. Michel-de-l'Hôpital 02100 Saint-Quentin	03 23 06 73 83
03 – ALLIER		
Centre hospitalier intercommunal de Moulins-Yzeure	10, av. du Général-de-Gaulle BP 609 03006 Moulins Cedex	04 70 35 79 80
05 – HAUTES-ALPES		
Centre hospitalier des Escartons Service de médecine-gériatrie-santé publique-hémovigilance	25, av. Adrien-Daurelle 05105 Briançon Cedex	04 92 25 34 85
Centre hospitalier inter-communal des Alpes du Sud (Chicas)	Le Corindon – 7, av. Jean-Jaurès 05000 Gap	04 92 40 60 87

* Liste mise à jour au 11 novembre 2011. http://www.sante.gouv.fr/liste-des-centres-de-vaccination-habilites-a-effectuer-la-vaccination-anti-amarile.html

Organismes	Adresses	Téléphones
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, av. 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 54 67
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, av. 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		
Fondation Hôpital Ambroise-Paré	1, rue d'Eylau 13006 Marseille	04 91 83 39 39
Hôpital Nord	Chemin des Bourrellys 13015 Marseille Cedex 20	04 91 96 89 11
Hôpital d'instruction des armées Laveran	Bd Laveran BP 50 13998 Marseille-Armées	04 91 61 73 54 ou 56
Service communal d'hygiène et de santé Service des vaccinations	Monument Sec 6, av. Pasteur 13616 Aix-en-Provence Cedex 01	04 42 91 94 86
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	Av. de la Côte-de-Nacre 14033 Caen Cedex	02 31 06 50 28
15 – CANTAL		
Centre hospitalier Henri-Mondor Service des urgences	BP 229 50, av. de la République 15000 Aurillac	04 71 46 56 56
16 – CHARENTE		
Centre de prévention de la Charente Service départemental de vaccination	8, rue Léonard-Jarraud 16000 Angoulême	05 45 90 76 05
17 – CHARENTE-MARITIME		
Centre de vaccination	2, rue de l'Abreuvoir 17000 La Rochelle	05 46 51 51 43

Organismes	Adresses	Téléphones
18 – CHER		
Centre hospitalier Jacques-Cœur Médecine interne	145, av. François-Mitterrand 18016 Bourges Cedex	02 48 48 49 42 ou 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, bd Lantivy 20000 Ajaccio	04 95 29 12 65
2B – HAUTE-CORSE		
Service communal d'hygiène et de santé Mairie de Bastia	Av. Pierre-Giudicelli 20410 Bastia	04 95 55 97 60 ou 55
21 – CÔTE-D'OR		
Centre hospitalier régional et universitaire Hôpital du Bocage – Hôpital d'enfants Service des maladies infectieuses et tropicales	10, bd du Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny 21034 Dijon Cedex	03 80 29 34 36
22 – CÔTES-D'ARMOR		
Centre de vaccinations internationales Centre Abel-Violette	76, rue de Quintin 22000 Saint-Brieuc	02 96 60 43 34
24 – DORDOGNE		
Centre départemental de vaccination	17, rue Louis-Blanc (1er 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 84 04
28 – EURE-ET-LOIR		
Les Hôpitaux de Chartres Hôpital Fontenoy	BP 407 28018 Chartres	02 37 30 37 13
29 – FINISTÈRE		
Centre hospitalier universitaire de Brest Hôpital de la Cavale Blanche Service des maladies infectieuses – médecine interne 2	2, bd Tanguy-Prigent 29609 Brest Cedex	02 98 14 50 39
Hôpital d'instruction des armées Clermont-Tonnerre	Rue du Colonel-Fonferrier 29240 Brest-Naval	02 98 43 70 00 standard ou 73 24 secrétariat du centre de vaccinations
Centre hospitalier de Cornouaille Quimper-Concarneau – Service de médecine interne, infections du sang, consultations	14, av. Yves-Thépot – BP 1757 29107 Quimper Cedex	02 98 52 62 90

Organismes	Adresses	Téléphones
30 – GARD		
Ville de Nîmes Service communal d'hygiène et de santé	2, rue Mathieu-Lacroix 30000 Nîmes	04 66 76 72 59
Pôle promotion santé Centre Geneviève de Gaulle-Anthonioz	65 bis, rue de la République 30900 Nîmes	04 66 28 40 40
Centre hospitalier universitaire Groupe hospitalo-universitaire Caremeau	Place du Professeur-Robert-Debré 30029 Nîmes Cedex 09	04 66 68 41 49
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 ou 24 09
Mairie Service communal d'hygiène et de santé	17, place de la Daurade 31070 Toulouse Cedex 7	05 61 22 23 45
33 – GIRONDE		
Centre hospitalier universitaire Hôpital Saint-André Service santé voyages	86, cours d'Albret 33000 Bordeaux	05 56 79 58 17
Hôpital d'instruction des armées Robert-Picqué	351, route de Toulouse 33140 Villenave-d'Ornon	05 56 84 70 99
34 – HÉRAULT		
Institut Bouisson-Bertrand	5, rue École-de-Médecine 34000 Montpellier	04 99 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 Av. Agropolis 34980 Montferrier-sur-Lez	04 67 59 38 92
Centre hospitalier universitaire Hôpital Gui-de-Chauliac, Service des maladies infectieuses et tropicales	80, av. 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, av. de Verdun BP 585 36019 Châteauroux Cedex	02 54 29 66 76
37 – INDRE-ET-LOIRE		
Centre hospitalier régional universitaire Hôpital Bretonneau	Bd Tonnellé 37044 Tours Cedex	02 47 47 38 49
38 – ISÈRE		
Centre hospitalier universitaire de Grenoble	Bd 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	Bd Yves-du-Manoir BP 323 40107 Dax Cedex	05 58 91 49 57

Organismes	Adresses	Téléphones
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, bd 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	Bd de l'Hôpital 44606 Saint-Nazaire Cedex	02 40 90 62 66
45 – LOIRET		
Centre hospitalier régional	Av. 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 54 11
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 Avranches-Granville Centre de vaccination internationale	Rue des Menneries 50406 Granville Cedex	02 33 91 52 62
Centre hospitalier de Valognes	1, av. du 8-mai-1945 50700 Valognes	02 33 95 70 00
51 – MARNE		
Centre hospitalier régional et universitaire Hôpital Robert-Debré	Av. du Général-Koenig 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 Vandoeuvre-lès-Nancy	03 83 15 35 14
56 – MORBIHAN		
Centre hospitalier de Bretagne-Sud	27, rue du Docteur-Lettry BP 2233 56322 Lorient Cedex	02 97 12 00 12
Centre hospitalier de Centre Bretagne Site de Pontivy	1, place Ernest-Jan 56306 Pontivy	02 97 28 40 73
57 – MOSELLE		
Hôpital d'instruction des armées Legouest Médecine des voyages	27, av. de Plantières BP 10 57998 Metz-Armées	03 87 56 48 62

Organismes	Adresses	Téléphones
58 – NIÈVRE		
Centre hospitalier de Nevers Consultation des voyageurs, Pôle 4	1, bd 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 ou 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	Bd 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
62 – PAS-DE-CALAIS		
Centre hospitalier Germon-et-Gautier-de Béthune Service infectiologie	Rue Delbecque – BP 809 62408 Bethune	03 21 64 44 44
63 – PUY-DE-DÔME		
Centre hospitalier universitaire Saint-Jacques hôpital Gabriel-Montpied	58, rue Montalembert 63003 Clermont-Ferrand Cedex 01	04 73 75 00 70 ou 49 31
64 – PYRÉNÉES-ATLANTIQUES		
Centre hospitalier de la Côte Basque	Av. 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, av. 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	103, Grande-Rue-de-la-Croix-Rousse 69317 Lyon Cedex 04	04 72 07 17 48

Organismes	Adresses	Téléphones
Hôpital de la Croix-Rousse Laboratoire de parasitologie du Pr Peyron	103, Grande-Rue de la Croix-Rousse 69317 Lyon Cedex 04	04 72 07 18 69
Hôpital d'instruction des armées Desgenettes	108, bd 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 02 06 11 58 20 79
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, av. Aristide-Briand 70000 Vesoul Cedex	03 84 96 66 97
71 – SAÔNE-ET-LOIRE		
Centre hospitalier Les Chanaux	Bd Louis-Escande 71018 Mâcon Cedex	03 85 27 53 03
Centre hospitalier de Paray-le-Monial	Bd des Charmes 71604 Paray-le-Monial Cedex	03 85 81 85 08
72 – SARTHE		
Service santé-environnement	4 ter, bd Alexandre-Oyon Quartier Novaxis 72000 Le Mans	02 43 47 38 87 ou 88 ou 02 43 47 45 78
73 – SAVOIE		
Espace de santé publique Centre hospitalier de Chambéry	Place François-Chiron Bâtiment Sainte-Hélène (2e étage) 73000 Chambéry	04 79 96 51 31
74 – HAUTE-SAVOIE		
Centre hospitalier de la région d'Annecy Centre de vaccinations internationales	1, av. de l'hôpital – BP 90074 Metz-Tessy 74374 Pringy Cedex	04 50 63 62 30
Centre hospitalier intercommunal Annemasse-Bonneville Service de pneumologie-infectiologie	17, rue du Jura, BP 525 74107 Annemasse Cedex	04 50 87 49 00
75 – PARIS		
Centre médical des entreprises travaillant à l'extérieur (CMETE)	10, rue du Colonel-Driant 75001 Paris	01 53 45 86 60
Centre de vaccinations internationales Air France	148, rue de l'Université 75007 Paris	01 43 17 22 00
Unesco	7, place de Fontenoy 75007 Paris	01 45 68 08 58
ABCOS SANTÉ (Centre médical ABCOS Santé)	14 bis, rue Daru 75008 Paris	01 47 64 25 25
Centre international de visites et d'expertises médicales (Civem)	60, rue de Londres 75008 Paris	08 10 12 12 12
Centre Montaigne Santé	53, av. Montaigne 75008 Paris	01 42 25 60 31

Organismes	Adresses	Téléphones
Assistance publique-Hôpitaux de Paris Hôpital Saint-Louis	1, av. Claude-Vellefaux 75475 Paris Cedex 10	01 42 49 49 49
APAS	52, av. du Général Michel-Bizot 75012 Paris	01 53 33 22 22
Centre de soins Civem Centre international de visites et d'expertises médicales	Tour Paris-Lyon 209-211, rue de Bercy 75012 Paris	01 49 28 53 40
Hôpital d'enfants Armand-Trousseau Centre de vaccination et de conseils aux voyageurs Service de consultation	8-28, av. du Docteur Arnold-Netter 75571 Paris Cedex 12	01 44 73 60 10
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
Centre de vaccination de la Ville de Paris	13, rue Charles-Bertheau 75013 Paris	01 45 82 50 00
Groupe hospitalier La Pitié-Salpétrière Pavillon Laveran	47-83, bd de l'Hôpital 75634 Paris Cedex 13	01 42 16 01 03
SCMGU SOS Médecins Ile-de-France	91, bd de Port-Royal 75013 Paris	01 47 07 10 00
Groupe hospitalier Cochin	27, rue du Faubourg Saint-Jacques 75014 Paris	01 58 41 22 51
Institut Alfred-Fournier	25, bd Saint-Jacques 75680 Paris Cedex 14	01 40 78 26 00
Centre médical de l'Institut Pasteur Vaccinations internationales et de médecine des voyages	209-211, rue de Vaugirard 75015 Paris	08 90 71 08 11
Hôpital Bichat – Claude-Bernard Service A des maladies infectieuses et tropicales	170, bd Ney 75018 Paris	01 40 25 88 86
Centre hospitalier universitaire Robert-Debré Pédiatrie générale	48, bd Serurier 75019 Paris	01 40 03 22 32
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 74 21
76 – SEINE-MARITIME		
Centre hospitalier universitaire Hôpital Charles-Nicolle	1, rue de Germont Cours Leschevin 76031 Rouen Cedex	02 32 88 84 48
Hôpital Jacques-Monod	29, av. Mendès-France 76290 Montivilliers	02 32 73 33 60
Centre médical international des marins Centre médical François-1er	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 ou 41 20
Centre hospitalier François-Quesnay Médecine interne – Maladies infectieuses et tropicales	2, bd Sully 78200 Mantes-la-Jolie	01 34 97 43 28

Organismes	Adresses	Téléphones
79 – DEUX-SÈVRES		
Centre hospitalier Georges-Renon	40, av. 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, bd Sibille 81000 Albi	05 63 47 44 57 ou 58
Centre hospitalier intercommunal Castres-Mazamet Dispensaire de prévention sanitaire	109, chemin du Corporal 81100 Castres	05 63 71 84 98
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, bd Sainte-Anne BP 20545 83041 Toulon Cedex 9	04 83 16 20 14 ou 20 10
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
85 – VENDÉE		
Conseil général de la Vendée Service prévention médico-sociale	18, rue du Général-Galliéni 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, av. 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, bd Raymond-Poincaré 92380 Garches	01 47 10 77 70 ou 52
Hôpital Ambroise-Paré Service de médecine interne	9, av. Charles-de-Gaulle 92104 Boulogne	01 49 09 56 45
Hôpital Américain de Paris	63, bd Victor-Hugo BP 109 92202 Neuilly-sur-Seine Cedex	01 46 41 27 38
Institut hospitalier franco-britannique Service de pédiatrie	3, rue Barbès 92300 Levallois-Perret	01 46 39 22 00

Organismes	Adresses	Téléphones
Hôpital suisse de Paris Centre de consultations	10, rue Minard 92130 Issy-les-Moulineaux	01 41 33 11 11
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, av. de Paris 94160 Saint-Mandé	01 49 57 46 46 01 43 98 47 34 ou 50 21
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, av. 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
Centre hospitalier René-Dubos	6, av. de l'Ile-de-France BP 79 Pontoise 95303 Cergy-Pontoise Cedex	01 30 75 54 94
Aéroport Roissy – Charles-de-Gaulle Service médical d'urgences et de soins	BP 20101 95711 Roissy CDG Cedex	01 48 62 28 03
Aéroport Roissy – Charles-de-Gaulle Service médical du travail des CDR Lignes/PP ZM	Air France BP 10201 95703 Roissy CDG Cedex	01 48 62 28 06
Aéroport Roissy – Charles-de-Gaulle Air France Centre de vaccinations Roissy-Pôle	Continental Square Immeuble Uranus 3, place de Londres 95703 Roissy CDG Cedex	01 43 17 22 14/16
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	Bd 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	05 96 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

Organismes	Adresses	Téléphones
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 Papaichton	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	Av. Danton 97320 Saint-Laurent-du-Maroni	0594 34 11 47
Centre de prévention et de vaccination	Allée du Bac 97310 Kourou	0594 32 18 81
Centre de prévention et de vaccination	Lot Koulans 97360 Mana	0594 34 82 26
Centre de prévention et de vaccination	Rue Lionel-Bacé 97355 Macouria	0594 38 88 79
Centre de santé	1, rue du Général-de-Gaulle 97390 Regina	0594 27 06 51
Centre pénitencier de Cayenne Unité de consultations et de soins ambulatoires	La Matourienne BP 150 97354 Rémire-Montjoly	0594 31 17 60
Centre hospitalier Andrée-Rosemon Unité des maladies infectieuses et tropicales	Av. 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 ou 58 62
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 7

Centres et antennes de vaccination antirabique*

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
01 – AIN			
Antenne antirabique Centre hospitalier de Fleyriat 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	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : 24h/24
02 – AISNE			
Centre antirabique Centre hospitalier Service d'accueil des urgences Rue Marcellin-Berthelot 02001 Laon Cedex	Tél. 03 23 24 34 97 Fax 03 23 24 32 97 secret.sau@ch-laon.fr	Dr E. Lemaire-Nanni emmanuella. lemaire-nanni@chlaon. fr Dr E. Menot eric.menot@ch-laon.fr	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h30 à 17h
Centre antirabique Centre hospitalier Service d'accueil et d'urgences 1, av. Michel-de-l'Hospital BP 608 02321 Saint-Quentin Cedex	Tél. 03 23 06 72 02 Fax 03 23 06 72 62 sau@ch-stquentin.fr	Dr Dahamani Noura	Horaires de réponse : service des urgences Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h30 à 18h – samedi 8h30 à 12h
03 – ALLIER			
Centre antirabique 03000 Moulins	Tél. : 04 70 35 79 80	Service des urgences	Horaires de réponse : 24h/24

* 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 janvier 2011. En ligne : http://www.pasteur.fr/ip/easysite/pasteur/fr/sante/centre-medical/centre-antirabique

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
06 – ALPES-MARITIMES			
Centre antirabique Hôpital de Cimiez Service d'hygiène et vaccinations 4, av. Reine-Victoria BP 1179 06003 Nice Cedex 1	Tél. 04 92 03 44 11 (Ligne directe) Fax 04 92 03 42 71	Dr T. Fosse fosse.t@chu-nice.fr Dr F. Taillan	Horaires de réponse : du lundi au vendredi 9h à 16h Horaires d'ouverture : lundi, mardi, jeudi, vendredi 9h30 à 12h et mercredi 13h30 à 16h (sauf jours fériés) sur RV
07 – ARDÈCHE			
Centre antirabique Centre hospitalier d'Annonay Service de médecine interne Rue Bon-Pasteur 07100 Annonay	Tél. 04 75 67 35 95 Fax 04 75 67 37 35	Dr C. Forel c.forel@ch-annonay.fr Dr P.-L. Blanc plblanc@ch-annonay.fr	Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h30 à 17h30 – samedi 8h30 à 12h
08 – ARDENNES			
Centre antirabique Hôpital Manchester Service de médecine interne 45, av. de Manchester BP 10900 08011 Charleville-Mezières Cedex	03 24 58 78 06/03 24 58 78 14 Fax : 03 24 58 78 11	Dr C. Penalba cpenalba@ch-charleville-mezieres.fr Dr J.-M. Galempoix jgalempoix@ch-charleville-mezieres.fr Dr P. Lanoux planoux@chcharleville-mezieres. fr	Horaires de réponse : lundi au vendredi 9h à 18h – samedi 9h à 12h
Centre antirabique Centre hospitalier de Sedan Service des urgences 2, av. du Général-Marguerite – CS 40903 08209 Sedan Cedex	Tél. 03 24 22 80 00 Fax 03 24 22 80 69	Dr P. Chabot chabot. p33@wanadoo.fr Dr K.-E. Senasli ksenas@free.fr	Horaires de réponse : lundi au samedi 9h à 12h
10 – AUBE			
Centre antirabique Centre hospitalier général Service des urgences 101, av. Anatole-France BP 718 10003 Troyes Cedex	Tél. 03 25 75 92 10 Fax 03 25 75 92 14	Dr M. Van Rechem Dr Y. Immoune youcef.immoune@ch-troyes.fr	Horaires de réponse : 24h/24 – service des urgences Horaires d'ouverture : mercredi et vendredi à 9h30
13 – BOUCHES-DU-RHÔNE			
Centre antirabique CHRU Hôpital Nord Service des maladies infectieuses et tropicales Chemin des Bourrelly 13915 Marseille Cedex 20	Tél. 04 91 96 81 97 Fax 04 91 96 89 38 http://www.mit.ap-hm.fr	Dr P. Gautret philippe.gautret@club-internet.fr	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h à 12h
14 – CALVADOS			
Centre antirabique CHU de Caen Unité de maladies infectieuses – Niveau 16 14033 Caen Cedex	Tél. 02 31 06 47 14/52 18 Fax 02 31 06 49 96	Pr R. Verdon verdon-r@chu-caen.fr Mr J.-C. Renet renet-jc@chu-caen.fr	Horaires d'ouverture : 8h30 à 16h du lundi au vendredi
15 – CANTAL			
Centre antirabique Centre hospitalier Henri-Mondor Centre départemental de vaccination et de prévention des maladies infectieuses 50, av. de la République BP 229 15002 Aurillac Cedex	Tél. 04 71 46 56 28 Fax 04 71 46 82 47 sau@ch-aurillac.fr	Dr J.-M. Philippe jm.philippe@ch-aurillac.fr	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi-mardi-jeudi-vendredi 10h à 12h30 – mercredi 14h à 17h30

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
16 – CHARENTE			
Antenne antirabique Centre hospitalier d'Angoulême Service de médecine interne Route de Bordeaux 16470 Saint-Michel	Tél. 05 45 24 40 91 Fax 05 45 24 60 98	Dr M. Bonnefoy marc.bonnefoy@ch-angouleme.fr Dr A. Riche agnes.riche@ch-angouleme.fr	Horaires d'ouverture : sur RV (suite 1re injection effectuée à l'hôpital de Poitiers)
18 – CHER			
Centre antirabique Centre hospitalier Jacques-Cœur Service de médecine interne 145, av. F.-Mitterrand BP 603 18020 Bourges Cedex	Tél. 02 48 48 49 42/43 Fax 02 48 48 48 02	Dr L. Aaron laurent.aaron@ch-bourges.fr	Horaires de réponse : service des urgences Horaires d'ouverture : mardi 9h à 11h
2A – CORSE-DU-SUD			
Antenne antirabique Conseil général CHR – Centre départemental de vaccination Cours Napoléon 20000 Ajaccio	Tél. 04 95 29 15 92 Fax 04 95 29 15 93 Vaccination. cg2a@cg-corse-dusud.fr	Dr S. Ferrara	Horaires de réponse : pas de service d'urgences Horaires d'ouverture : lundi au jeudi 8h30 à 11h30 et 13h30 à 16h30
2B – HAUTE-CORSE			
Centre antirabique Mairie de Bastia Service communal d'hygiène et de santé 3, av. Pierre-Guidichelli 20410 Bastia Cedex	Tél. 04 95 55 97 60 Fax 04 95 55 97 61	Dr G. Mamelli schs@ville-bastia.fr	Horaires de réponse : samedi, dimanche, jours fériés : com. de Police Tél. : 04 95 31 99 17 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h30 à 12h et 14h à 18h
21 – CÔTE-D'OR			
Centre antirabique CHU de Dijon Service des maladies infectieuses et tropicales 10, bd Maréchal-de-Lattre-de-Tassigny – BP 77908 21079 Dijon Cedex	Tél. 03 80 29 33 05 Fax 03 80 29 36 38	Pr P. Chavanet pascal.chavanet@chu-dijon.fr Dr M. Grappin michele.grappin@chu-dijon.fr	Horaires de réponse : lundi au vendredi 9h à 10h Horaires d'ouverture : samedi, dimanche, jours fériés sur RV
22 – CÔTES-D'ARMOR			
Centre antirabique Hôpital Yves-Le-Foll Centre hospitalier de Saint-Brieuc – Service des maladies infectieuses BP 2367 22027 Saint-Brieuc Cedex 1	Tél. 02 96 01 76 59 Fax 02 96 01 72 35	Dr C. Beuscart claude.beuscart@ch-stbrieuc.fr Dr C. Daniel corinne.daniel@ch-stbrieuc.fr	Horaires de réponse : du lundi au vendredi 9h à 12h Horaires d'ouverture : du lundi au vendredi 9h à 12 h
23 – CREUSE			
Centre antirabique Centre hospitalier général de Guéret Service des urgences Samu 23 – Smur-Cesu 39, av. 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 T. Dumas t.dumas@sil.fr Dr E. Kocak e.kocak@ch-gueret.fr	Horaires réponse : service des urgences Horaires d'ouverture : le matin sur RV
25 – DOUBS			
Centre antirabique Hôpital Saint-Jacques Service des maladies infectieuses et tropicales 2, place Saint-Jacques 25030 Besançon Cedex	Tél. 03 81 21 91 50 Fax 03 81 21 85 33 vaccinations@chu-besancon.fr	Dr J.-F. Faucher jffaucher@chu-besancon.fr Dr F. Bozon	Horaires de réponse : lundi au vendredi 10h à 12h et 13h30 à 16h – samedi et dimanche : Tél. 03 81 66 81 66 (poste 18773) Horaires d'ouverture : lundi au vendredi : 9 à 12h

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
Centre antirabique Centre hospitalier de Pontarlier Urgences – Smur 2, faubourg Saint-Etienne BP 329 25304 Pontarlier Cedex	Tél. 03 81 38 53 60 Fax 03 81 38 53 41	Dr P. Marguet p.marguet@ch-pontarlier.fr Dr S. Hosotte s.hosotte@ch-pontarlier.fr	Horaires de réponse : service des urgences Horaires d'ouverture : lundi-mardi-jeudi-vendredi 9 à 12h et 14h à 18h
26 – DRÔME			
Antenne antirabique Centre hospitalier de Valence Service de pneumologie – maladies infectieuses Bâtiment H 179, bd du Maréchal-Juin 26000 Valence	Tél. 04 75 75 75 71 (secrétariat) 04 75 75 81 76 (infirmières) secmed7@ch-valence.fr	Dr B. Ponceau benedicte.ponceau@ch-valence.fr	Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h30 à 16h30
27 – EURE			
Antenne antirabique Centre hospitalier intercommunal Eure-Seine – Site d'Evreux Service d'accueil et d'urgences 17, rue Saint-Louis 27023 Evreux Cedex	Tél. 02 32 33 80 97 Fax 02 32 33 81 78	Dr J. Borel-Kuhner jocelyne.borelkuhner@chi-eureseine.fr Dr A. Berchouche	Horaires de réponse : urgences 24h/24
29 – FINISTÈRE			
Antenne antirabique Centre hospitalier de Cornouaille Service de médecine interne – hématologie 14, av. Yves-Thépot BP 1757 29107 Quimper Cedex	Tél. 02 98 52 62 90 Fax 02 98 5265 16	Dr P. Hutin p.hutin@ch-cornouaille.fr Dr D. Zajec d.zajec@ch-cornouaille.fr Dr M.-J. Rizcallah mjrizcallah@ch-cornouaille.fr Dr M. Bourrigan m.bourrigan@ch-cornouaille.fr	Horaires de réponse : urgences 24h/24
Centre antirabique CHU La Cavale Blanche Service maladies infectieuses Bd Tanguy-Prigent 29609 Brest Cedex	Tél. 02 98 14 50 39 Fax 02 98 34 71 93	Pr M. Garre michel.garre@chu-brest.fr Dr R. Le Berre rozenn.leberre@chu-brest.fr	Horaires de réponse : sur appel téléphonique les jours ouvrables Horaires d'ouverture : lundi au vendredi à 11h et sur RV
31 – HAUTE-GARONNE			
Centre antirabique Service des maladies infectieuses et tropicales CHU de Toulouse – Hôpital Purpan Place du Dr Bayla 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 E. Pillet elpillet@gmail.com Dr N. Picot	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au samedi 9h à 12h
33 – GIRONDE			
Centre antirabique CHU – Hôpital Pellegrin Fédération de maladies infectieuses et tropicales Place Amélie-Raba-Léon 33076 Bordeaux Cedex	Tél. 05 56 79 55 23 Tél. 05 56 79 55 78 (RV Consultations) Fax 05 56 79 61 73	Pr J.-M. Ragnaud jean-marie.ragnaud@chu-bordeaux.fr Dr M. Pillot-Debelleix debelleix.marie@gmail.com	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaire d'ouverture : mardi 12h à 12h30 et sur RV
34 – HÉRAULT			
Centre antirabique Hôpital Gui-de-Chauliac Service des maladies infectieuses et tropicales 80, av. Augustin-Fliche 34295 Montpellier Cedex 5	Tél. 04 67 33 77 05 (ou 04 67 33 72 18 uniquement la nuit et le week-end) Fax 04 67 33 76 23	Pr J. Reynes j-reynes@chu-montpellier.fr Pr E. Delaporte e-delaporte@chu-montpellier.fr Dr V. Le Moing v-lemoing@chumontpellier.fr Dr A. Bourgeois a-bourgeois@chu-montpellier.fr	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h30 à 16h30

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
35 – ILLE-ET-VILAINE			
Centre antirabique CHRU de Rennes-Pontchaillou Clinique des maladies infectieuses et 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@chu-rennes1.fr Dr F. Souala faouzi.souala@chu-rennes.fr Dr P. Tattevin pierre.tattevin@chu-rennes.fr Dr C. Michelet christian.michelet@chu-rennes.fr Dr F. Fily fabien.fily@churennes. fr	Horaires de réponse : 24h/24
36 – INDRE			
Centre antirabique Centre hospitalier général de Châteauroux Service de médecine interne D 216, av. de Verdun BP 585 36019 Châteauroux Cedex	Tél. 02 54 29 66 78 Fax 02 54 29 66 91 sec.med@ch-chateauroux.fr	Dr A. Tchwanto	Horaires de réponse : service de garde Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 14h à 18h
37 – INDRE-ET-LOIRE			
Centre antirabique CHU Bretonneau Service de médecine interne et maladies infectieuses 2 bis, bd Tonnellé 37044 Tours Cedex 09	Tél. 02 47 47 37 14 et 02 47 47 37 66 Fax 02 47 47 37 31	Dr F. Bastides bastides@med.univ-tours.fr Dr G. Gras gras.guillaume@mac.com	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : chaque jour sur RV
38 – ISÈRE			
Antenne antirabique Centre hospitalier Pierre-Oudot Service des urgences 35, av. du Maréchal-Leclerc – BP 348 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	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 10h à 18h
Centre antirabique CHU de Grenoble BP 217 38043 Grenoble Cedex 9	Tél. 04 76 76 54 45 Fax 04 76 76 59 06	Pr J.-P. Stahl jpstahl@chu-grenoble.fr Dr J.-P. Brion jpbrion@chu-grenoble.fr Dr A. P. Pavese PPavese@chu-grenoble	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h30 à 9h30
39 – JURA			
Antenne antirabique Centre hospitalier général 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 A. Vacelet anne.vacelet@ch-lons.fr	Horaires de réponse : lundi au vendredi 9h à 12h Horaires d'ouverture : urgences 24h/24
41 – LOIR-ET-CHER			
Centre antirabique Centre hospitalier de Blois Service onco-hémato-VIH 13 Mail Pierre-Charlot 41016 Blois Cedex	Tél. 02 54 55 66 33 (poste 2353)	Dr C. Vidal vidalc@ch-blois.fr Dr A. Mazari	
42 – LOIRE			
Centre antirabique Centre hospitalier de Roanne Service des urgences 28, rue de Charlieu BP 511 42328 Roanne Cedex	Tél. 04 77 44 33 02 ou 31 10 Fax 04 77 23 72 42 ou 36 05 secretariat.urgences@ch-roanne.fr	Dr L. Moiron lyonnel.moiron@ch-roanne.fr Dr X. Fabre xavier.fabre@ch-roanne.fr Dr M. Maurel marion.maurel@ch-roanne.fr	Horaires de réponse : 24h/24

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
Centre antirabique Hôpital Bellevue Service des maladies infectieuses – Pavillon 1 bis Bd Pasteur 42055 Saint-Etienne Cedex 2	Tél. 04 77 82 90 73 ou 04 77 12 07 63 Fax 04 77 12 09 92	Pr F. Lucht frederic.lucht@chu-st-etienne.fr Dr C. Defontaine christiane.defontaine@chu-st-etienne.fr	Horaires d'ouverture : lundi au samedi 10h à 12h
43 – HAUTE-LOIRE			
Centre antirabique Centre hospitalier Dr Emile-Roux Service d'accueil et d'urgences Bd du Dr-Chantermesse 43012 Le-Puy-en-Velay Cedex	Tél. 04 71 04 38 85 Fax 04 71 04 35 62	Dr D. Briat	Horaires de réponse : urgences 24 h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h à 17h
44 – LOIRE-ATLANTIQUE			
Centre antirabique CHU Service de médecine interne et maladies infectieuses Place Alexis-Ricordeau 44035 Nantes Cedex 01	Tél. 02 40 08 33 57 Fax 02 40 08 30 79	Pr F. Raffi francois.raffi@chu-nantes.fr Dr C. Biron charlotte.biron@chu-nantes.fr Dr D. Boutoille david.boutoille@chu-nantes.fr Dr E. Billaud eric.billaud@chu-nantes.fr	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h30 à 16h30
45 – LOIRET			
Centre antirabique Hôpital de la Source Service des maladies infectieuses et tropicales 14, av. 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	Horaires de réponse : urgences 24h/24
49 – MAINE-ET-LOIRE			
Centre antirabique Centre hospitalier universitaire Service des maladies infectieuses et tropicales 4, rue Larrey 49033 Angers Cedex 01	Tél. 02 41 35 36 57/32 79 Fax 02 41 35 34 45 Maladies-Infectieuses@chu-angers.fr	Pr E. Pichard eric.pichard@univ-angers.fr	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h à 13h et14h à 17h
51 – MARNE			
Centre antirabique Hôpital Robert Debré – CHU de Reims Service de médecine interne et maladies infectieuses Av. du Général-Koening 51092 Reims Cedex	Tél. 03 26 78 71 90 ou 03 26 78 94 22 ou 31 29 Fax 03 26 78 40 90	Dr A. Strady astrady@chu-reims.fr Dr C. Strady cstrady@chu-reims.fr Dr Rouget Pr G. Remy	Horaires de réponse : lundi au vendredi 8h à 18h Horaires d'ouverture : tous les jours sauf le dimanche 9h30 à 16h30, le samedi à 9h30
52 – HAUTE-MARNE			
Centre antirabique Centre hospitalier de Chaumont 2, rue Jeanne-d'Arc BP 514 52014 Chaumont Cedex	Tél. 03 25 30 70 17 Fax 03 25 30 70 67	Dr F. Dumontier francois.dumontier@ch-chaumont.fr	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h à 12h et 13h30 à 17h30
53 – MAYENNE			
Centre antirabique Centre hospitalier de Laval Service de médecine 7 C Maladies infectieuses et tropicales 33, rue du Haut-Rocher BP 1525 53015 Laval Cedex	Tél. 02 43 66 51 53 Fax 02 43 66 50 36	Dr R. Vatan remi.vatan@chlaval.fr	Horaires de réponse : lundi au vendredi 9h à 12h et 14h à 17h

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
54 – MEURTHE-ET-MOSELLE			
Centre antirabique CHU Hôpitaux de Brabois Service de 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 maladiesinfectieuses@chu-nancy.fr	Pr Th. May t.may@chu-nancy.fr Pr Ch. Rabaud Dr T. Lecompte Dr S. Bevilacqua Dr L. Letranchant Dr M. Petitfrere	Horaires de réponse : urgences 24h/24
55 – MEUSE			
Antenne antirabique Centre hospitalier de Bar-le-Duc Service des urgences Bd 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@pssm.fr Dr Mariotte	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : tous les jours à 13h30
Centre antirabique Centre hospitalier de Verdun Service des admissions et des urgences 2, rue d'Anthouard BP 20713 55107 Verdun Cedex	Tél. 03 29 83 83 83 Fax 03 29 83 27 80	Dr Bruno Fremont bfremont@ch-verdun.fr Dr Braun Dr Baugon Dr Besnard Dr Deleau Dr Fardouet Dr Ziegler	Horaires de réponse : 24h/24 Horaires d'ouverture : tous les jours 13h15 à 14h15
57 – MOSELLE			
Antenne antirabique Centre hospitalier Saint-Nicolas Service de médecine II 25, av. du Général-de-Gaulle 57402 Sarrebourg Cedex	Tél. 03 87 23 24 81 Fax 03 87 23 24 79	Dr E. Grilliat e.grilliat@ch-sarrebourg.fr Dr J. Franquet j.franquet@ch-sarrebourg.fr	Horaires d'ouverture : tous les jours 10h à 12h et 17h à 19h
Centre antirabique CHR – Hôpital Bon-Secours 1, place Ph.-de-Vigneulles BP 81065 57038 Metz Cedex 01	Tél.03 87 55 36 20 Fax 03 87 55 39 97	Dr F. Braun f.braun@chr-metz-thionville.fr Dr S. Ruhlmann s.ruhlmann@chr-metz-thionville.fr	Horaires de réponse : urgences 24h/24
58 – NIÈVRE			
Centre antirabique Centre hospitalier de Nevers Hôpital Pierre-Bérégovoy – Pôle A Département de médecine interne et maladies infectieuses 1, bd de l'Hôpital – BP 649 58033 Nevers Cedex	Tél. 03 86 93 72 00 Fax 03 86 93 72 35	Dr I. Roche-Lachais isabelle. roche-lachaise@ch-nevers.fr Dr M. Allouache mohamed.allouache@ch-nevers.fr	Horaires de réponse : lundi au samedi 8h à 19h (médecin de garde 24h/24) Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h à 19h – samedi 8h à 13h
59 – NORD			
Centre antirabique Institut Pasteur de Lille 1, rue du Pr-Calmette BP 245 59019 Lille Cedex	Tél. 03 20 87 79 80 Fax 03 20 87 71 38 secretariat.vaccination@pasteur-lille.fr	Dr E. Dutoit emmanuel.dutoit@pasteur-lille.fr Dr P. Inglebert philippe.inglebert@pasteur-lille.fr Dr Masson Dr Gourlet	Horaires de réponse : lundi au vendredi 9h à 12h30 et 13h30 à 17h Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 14h à 16h – samedi 11h à 12h
60 – OISE			
Centre antirabique Centre hospitalier Service d'accueil des urgences 8, av. Henri-Adnot Zac de Mercières 60321 Compiègne Cedex	Tél. 03 44 23 63 85 Fax 03 44 23 63 86	Dr C. Jeleff c.jeleff@ch-compiegne.fr	Horaires de réponse : lundi au vendredi 9h30 à 18h Horaires d'ouverture : samedi 9h30 à 13h

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
63 – PUY-DE-DÔME			
Centre antirabique CHU Gabriel-Montpied 58, rue Montalembert 63000 Clermont-Ferrand	Tél. 04 73 75 00 71/49 31	Pr J. Beytout jbeytout@chu-clermont-ferrand.fr Dr S. Dydymski sdydymski@chu-clermont-ferrand.fr	Horaires de réponse : sur RV sauf dimanche Horaires d'ouverture : lundi au samedi à 12h
64 – PYRÉNÉES-ATLANTIQUES			
Centre antirabique Centre hospitalier Service de médecine II 4, bd Hauterive BP 1156 64046 Pau Cedex	Tél. 05 59 92 49 13 Fax 05 59 72 67 15	Dr G. Griere genevieve.griere@ch-pau.fr Dr E. Monlun	Horaires de réponse : lundi au vendredi 9h à 17h Horaires d'ouverture : lundi au vendredi sur RV
65 – HAUTES-PYRÉNÉES			
Antenne antirabique CHIC Tarbes – Vic-en-Bigorre Bd de-Lattre-de-Tassigny BP 1330 65013 Tarbes Cedex	Tél. 05 62 51 48 85 Fax 05 62 51 58 48	Dr G. Larre glarre@ch-tarbes-vic.fr	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h à 16h
66 – PYRÉNÉES-ORIENTALES			
Centre antirabique Centre hospitalier de Perpignan Service des maladies infectieuses et tropicales 20, av. du Languedoc 66046 Perpignan Cedex	Tél. 04 68 6176 46 (consultation)/04 68 61 65 34 Fax 04 68 61 64 04	Dr H. Aumaitre hugues.aumaitre@ch-perpignan.fr Dr A. Eden aurelia.eden@ch-perpignan.fr Dr M. Ferreyra milagros.ferreyra@ch-perpignan.fr Dr M. Medus marie.medus@ch-perpignan.fr Dr S. Neuville segolene.neuville@ch-perpignan.fr Dr M. Saada matthieu.saada@ch-perpignan.fr	Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h30 à 13h et 14h30 à 17h Horaires de réponse et urgences : 24h/24 7j/7
67 – BAS-RHIN			
Centre antirabique Hôpitaux universitaires de Strasbourg Service d'hygiène et de médecine préventive UF 1303 1, place de l'Hôpital 67085 Strasbourg Cedex	Tél. 03 90 24 38 39 Fax 03 90 24 38 53	Dr C. Hommel christophe.hommel@chru-strasbourg.fr Dr A. Vix vixari@gmail.com Dr J. Cornaglia	Horaires de réponse : lundi au vendredi 8h45 à 12h et 13h45 à 17h – samedi 9h à 11h30 – samedi après-midi, dimanche et jour férié : service de garde 03 88 11 67 68 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h45 à 12h et 13h45 à 17h – samedi 9h à 11h30
68 – HAUT-RHIN			
Antenne antirabique Centre hospitalier Emile-Muller Service endoscopie 20, rue du Dr-Laënnec BP 1370 68070 Mulhouse Cedex	Tél. 03 89 64 70 35 Fax 03 89 64 70 10	Dr Sondag sondagd@ch-mulhouse.fr Dr Bors Dr Bader Dr Claude pierclaude@yahoo.fr	Horaires de réponse : dimanche 9h à 12h au service de gastro-soins intensifs Horaires d'ouverture : lundi au samedi 9h à 12h
69 – RHÔNE			
Centre antirabique ISBA Santé-Prévention 7, rue Jean-Marie-Chavant 69007 Lyon	Tél. 04 72 76 88 66 Fax 04 72 76 88 60 isbalyon@isbasante.com	Dr C. de la Celle Dr M.C. Montagne Dr R. Nachef ritanachef@isbasante.com	Horaires d'ouverture : lundi au vendredi sur RV 8h à 17h Astreinte le samedi 8h30 à 12h au 06 11 69 00 82

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
71 – SAÔNE-ET-LOIRE			
Centre antirabique Centre hospitalier William-Morey Service des maladies infectieuses 7, quai de l'Hôpital – BP 120 71321 Chalon-sur-Saône Cedex	Tél. 03 85 44 65 30 Fax 03 85 44 64 55	Dr B. Martha benoit.martha@ch-chalon71.fr	Horaires de réponse : lundi au vendredi 8h à 15h30 et urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : mardi 12h à 12h30 et vendredi 14h30 à 15h
72 – SARTHE			
Centre antirabique Centre hospitalier Service des urgences Unité 53 Médecine X – UF 4208 194, av. Rubillard 72037 Le Mans Cedex	Tél. 02 43 43 27 99/29 19 Fax 02 43 43 24 39	Dr Varache nvarache@ch-lemans.fr	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h à 17h (service de médecine)
73 – SAVOIE			
Centre antirabique Centre hospitalier de Chambéry Espace de santé publique BP 1125 73011 Chambéry Cedex	Tél. 04 79 96 51 52 Fax 04 79 96 51 47 esp@ch-chambery.fr	Dr A. Caprioli antoine.caprioli@ch-chambery.fr Dr S. Biavat silvere.biavat@ch-chambery.fr	Horaires de permanence : lundi au vendredi 10h à 12h En cas d'urgence, contacter le 15
74 – HAUTE-SAVOIE			
Centre antirabique Centre hospitalier d'Annecy Service de médecine interne et maladies infectieuses 1, av. du Trésum BP 2333 74011 Annecy Cedex	Tél. 04 50 63 63 71 Fax 04 50 63 64 41 vaccination.secr@ch-annecy.fr	Dr J.-P. Bru smi.jpbru@ch-annecy.fr Dr J. Gaillat smi.jgaillat@ch-annecy.fr Dr M. Bensalem	Horaires de réponse : Urgences 24h/24 (04 50 88 30.68) Horaires d'ouverture : lundi-mardi-jeudi-vendredi 17h à 19h – mercredi 14h à 17h
75 – PARIS			
Centre antirabique Institut Pasteur 209, rue de Vaugirard 75015 Paris	Tél. 01 40 61 38 62/01 45 68 87 55 Fax 01 40 61 38 39	Dr F. Ribadeau-Dumas florence. ribadeaudumas@pasteur.fr Dr P. Poujol philippe.poujol@pasteur.fr Dr H. Bodilis helene.bodilis@pasteur.fr Dr A. Simons de Fanti angele. simons-defanti@pasteur.fr	Horaires de réponse : 9h -17h Horaires d'ouverture : lundi-mardi-mercredi-vendredi 9h à 12h – jeudi 10h à 12h – samedi 9h à 11h30
76 – SEINE-MARITIME			
Antenne antirabique 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 amaurelpolbos@ch-havre.fr	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : pas de traitement sur place (voir Rouen)
Centre antirabique 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	Horaires de réponse : lundi au vendredi 9h à 18h – samedi 9h à 12h Horaires d'ouverture : lundi au samedi 11h30 à 12h30 sur RV
79 – DEUX-SÈVRES			
Antenne antirabique Fédération médecine interne et réanimation Centre hospitalier de Niort 40, av. Charles-de-Gaulle 79021 Niort Cedex	Tél. 05 49 78 30 88 Fax 05 49 78 35 63	Dr M. Texereau michele.texereau@ch-niort.fr Dr J.-M. Descamps	Horaires d'ouverture : sur RV (suite à 1re injection effectuée à Poitiers)

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
80 – SOMME			
Centre antirabique CHU d'Amiens Service d'accueil des urgences Place Victor-Pauchet 80054 Amiens Cedex 1	Tél. 03 22 66 83 85 Fax 03 22 66 83 89 sau.secretariat@chu-amiens.fr	Pr B. Nemitz Dr Chabaille Dr A. Loyer Dr C. Ammirati Dr L. Deltour (deltour.laurence@chu-amiens.fr)	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : tous les jours 8h30 à 10h30
83 – VAR			
Centre antirabique Hôpital d'instruction des armées Sainte-Anne Fédération des laboratoires Bd Sainte-Anne BP 20545 83041 Toulon Armées Cedex 9	Tél. 04 83 16 20 20 Fax : 04 83 16 27 25	Dr J. Maslin maslin_j@yahoo.com	Horaires de réponse : service de garde au 04 83 16 24 13 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 8h à 17h
86 – VIENNE			
Centre antirabique CHU La Milétrie Service des maladies infectieuses 350, av. Jacques-Cœur 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	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : tous les jours à 14h30 sur RV
87 – HAUTE-VIENNE			
Centre antirabique Hôpital universitaire Dupuytren Service des maladies infectieuses 2, av. Martin-Luther-King 87042 Limoges Cedex	Tél. 05 55 05 66 44 Fax 05 55 05 66 48	Pr Weinbreck pierre.weinbreck@unilim.fr Dr C. Genet claire.genet@unilim.fr Dr J.-P. Rogez	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h à 17h – samedi 9h à 12h
88 – VOSGES			
Centre antirabique Centre hospitalier Jean-Monnet Fédération de médecine interne 3, av. R.-Schuman 88021 Epinal Cedex	Tél. 03 29 68 73 02 Fax 03 29 31 05 16	Dr M. H. Schuhmacher mhschumacher001@ch-epinal.rss.fr	Horaires de réponse : lundi au vendredi 8h à 18h Horaires d'ouverture : vaccinations sur RV
Centre antirabique Hôpital Saint-Charles 26, rue du Nouvel-Hôpital 88187 Saint-Dié Cedex	Tél. 03 29 52 83 99 Fax 03 29 52 83 91 upatou@ch-saintdie.fr	Dr A. Claudon Dr J. Wentzel Dr Celzard Dr Tridon	Horaires de réponse : urgences 24h/24
89 – YONNE			
Centre antirabique Centre hospitalier d'Auxerre Service d'accueil des urgences 2, bd de Verdun – BP 69 89011 Auxerre Cedex	Tél. 03 86 94 54 04 poste 76954/76935 Fax 03 86 48 48 03 samu@ch-auxerre. fr	Dr M. Duche mduche@ch-auxerre.fr	Horaires d'ouverture : urgences 24h/24
90 – TERRITOIRE-DE-BELFORT			
Centre antirabique Centre hospitalier général de Belfort-Montbéliard Site de Belfort Service urgences-Accueil 14, rue de Mulhouse 90016 Belfort Cedex	Tél. : 03 84 98 50 01 Fax 03 84 98 54 00	Dr M. Roy-Oudet mroy-oudet@chbm.fr	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h à 11h

Structures et adresses	Contacts	Médecins responsables	Horaires
974 – LA RÉUNION			
Centre antirabique CHR Felix-Guyon Unité des maladies infectieuses Bellepierre 97405 Saint-Denis Cedex	Tél. 0262 90 54 50 Fax 0262 90 77 88 sante-voyages@chd-fguyon.fr	Dr M.-P. Moitton	Horaires de réponse : urgences 24h/24 Horaires d'ouverture : lundi au vendredi 9h à 17h
971 – GUADELOUPE			
Centre antirabique Institut Pasteur de Guadeloupe Les Abymes Morne Jolivière BP 484 97183 Abymes Cedex	Tél. 0590 89 60 40 Fax 0590 89 69 41 secretariatdirection@pasteur-guadeloupe.fr	Dr A. Talarmin ATALARMIN@pasteur-guadeloupe.fr	Horaires de réponse : lundi au vendredi 7h à 17h
973 – GUYANE			
Antenne antirabique Centre médico-chirurgical Avenue Léopold-Héder 97310 Kourou	Tél. 0594 32 15 55		
Antenne antirabique Centre hospitalier Avenue du Général-de-Gaulle 97320 St-Laurent-du-Maroni	Tél. 0594 34 10 37		
Antenne antirabique Centre de santé 97317 Apatou	Tél. 0594 31 41 76		Horaires de réponse : par radio départementale entre 8h-8h30 et 17h-17h30
Antenne antirabique Centre de santé 97340 Grand-Santi	Tél. 0594 37 41 02		
Antenne antirabique Centre de santé 97370 Maripasoula	Tél. 0594 37 20 49		
Antenne antirabique Centre de Santé 97313 St-Georges-de-l'Oyapock	Tél. 0594 37 00 68		
Centre antirabique Institut Pasteur de Guyane Unité d'épidémiologie BP 6010 97306 Cayenne Cedex	Tél. 0594 29 26 00 Fax 0594 30 99 16	Dr F. Queuche fqueuche@pasteur-cayenne.fr Dr F. Berger fberger@pasteur-cayenne.fr Dr A. Spiegel aspiegel@pasteur.cayenne.fr	Horaires de réponse : lundi au samedi 7h à 12h et 14h à 17h

Annexe 8

Argumentaire en faveur de la triple vaccination rougeole-oreillons-rubéole

Questions-réponses sur la vaccination rougeole-oreillons-rubéole[1]

La première partie de la réponse permet aux professionnels de répondre aux questions des parents.
Le texte en italique apporte des informations complémentaires aux professionnels.

1. Pourquoi vacciner contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ?

La rougeole, les oreillons et la rubéole sont des maladies très contagieuses. En l'absence de vaccination, pratiquement tout le monde attrape ces maladies un jour ou l'autre. Elles sont souvent sans gravité. Mais elles peuvent entraîner des complications parfois graves, voire mortelles. Dans le cas de la rougeole, les complications les plus graves sont les pneumonies et les encéphalites (inflammation du cerveau) qui peuvent laisser des séquelles neurologiques graves. 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 ou être cause de stérilité chez l'adolescent. À ce jour, il n'existe aucun traitement curatif contre ces trois maladies. Vacciner contre ces maladies permet de les éviter, d'éviter les complications qu'elles peuvent entraîner et de protéger indirectement les nourrissons de moins de 1 an et les malades qui ne peuvent être vaccinés.

Ces maladies sont parmi les plus contagieuses. Ainsi une personne contaminée par la rougeole peut infecter entre 15 et 20 personnes (par comparaison une personne grippée contamine entre 1 et 3 personnes). Le virus de la rougeole continue à circuler, même à l'intérieur d'une population bien vaccinée comportant relativement peu de sujets réceptifs. C'est ce qui explique qu'un taux élevé de couverture vaccinale d'au moins 95 % soit indispensable pour empêcher la circulation virale.

1. Mise à jour : novembre 2011.

2. Les complications sérieuses de la rougeole ne sont-elles pas réservées aux pays en développement ?

Les complications sévères de la rougeole sont effectivement beaucoup plus fréquentes dans les pays en développement, mais elles concernent aussi les pays industrialisés. En France, la rougeole entraîne des complications sérieuses : sur 3 cas déclarés de rougeole, 1 cas doit être hospitalisé, et cette proportion est encore plus importante chez les nourrissons de moins de 1 an, chez les adolescents de plus de 15 ans et les jeunes adultes. Une encéphalite peut survenir après la maladie et être responsable d'un handicap mental irréversible. La rougeole entraîne aussi une fatigue générale durable et crée un terrain favorable aux infections dans les mois qui suivent la maladie car l'immunité baisse temporairement. Avant la généralisation de la vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, le nombre de décès dus à la rougeole en France se situait entre 15 et 35 tous les ans.

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 (6 cas pour 100), l'otite moyenne aiguë (7 à 9 cas pour 100), la pneumonie virale ou bactérienne (1 à 6 cas pour 100). D'autres complications sont graves, mais aussi plus rares : l'encéphalite aiguë postrougeoleuse, survenant le plus souvent une à deux semaines après l'éruption (1 cas pour 1 000) ; la panencéphalite subaiguë sclérosante, complication gravissime et constamment mortelle, survient en moyenne sept ans après l'éruption (0,5 à 4 cas pour 100 000 **[1]***).*
Le risque de complications graves existe à tout âge ; cependant, elles sont plus fréquentes avant 1 an et après 20 ans **[2]***. 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 pour 1 000). Des 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 pour 100 000) et, avant la vaccination, ils représentaient une cause significative de surdité acquise chez l'enfant* **[3]***. En France, jusqu'au début des années 1980 (la vaccination contre la rougeole a été intégrée dans le calendrier de vaccination en 1983), le nombre de décès annuels dus à la rougeole se situait entre 15 et 35. Grâce à la vaccination, moins de 10 décès étaient rapportés chaque année dans les années 1990, et depuis 2000, entre 0 et 2 décès sont rapportés chaque année. Les causes principales de décès sont actuellement les pneumopathies et les encéphalites. La panencéphalite subaiguë sclérosante est devenue exceptionnelle depuis la vaccination.*
Ainsi le nombre de panencéphalites subaiguës sclérosantes notifiées est passé de 25 en 1980 à 3 en 1961 et 0 au cours des dernières années. Au cours de la même période, le nombre d'encéphalites aiguës postrougeoleuses recensées a également beaucoup diminué, passant de 20 à 30 cas au début des années 1980 à moins de 5 cas en 1995-1996. Aucun cas n'a été enregistré entre 1997 et 2008. Cependant, entre janvier 2008 et octobre 2011, 26 encéphalites dues à la rougeole ont été déclarées et dix décès sont à déplorer par pneumopathie ou encéphalite **[13]**.

3. Mon enfant a déjà eu une première dose du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Cela ne suffit-il pas ?

Seules deux doses de vaccins protégeront efficacement et complètement votre enfant de ces maladies très contagieuses. Si votre enfant ne reçoit qu'une seule dose de vaccin, il peut ne pas être protégé. Il est encore susceptible de contracter une de ces maladies et de la transmettre à d'autres. Toute personne née depuis 1980 devrait avoir reçu deux doses de vaccin. Les adolescents et jeunes adultes doivent donc vérifier qu'ils ont reçu ces deux injections.

On estime que 5 à 10 % des individus vaccinés contre la rougeole ne répondent pas à la première dose. 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 de vaccin 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 de la rougeole, une couverture vaccinale de 95 % est nécessaire pour les deux doses **[2]**. *Cette stratégie vaccinale à deux doses a permis l'élimination de la rougeole dans certains pays comme la Finlande et la quasi-élimination dans toute la région des Amériques de l'OMS. C'est pourquoi il est recommandé de vacciner avec deux doses de vaccin les enfants dès 12 mois et en rattrapage tous les adolescents ou jeunes adultes nés depuis 1980* **[11]**.

4. On m'a dit qu'on pouvait attraper la rougeole même en étant vacciné : est-ce exact ?

Les personnes qui n'ont reçu qu'une seule dose de vaccin peuvent effectivement attraper la rougeole, d'où l'importance de recevoir deux doses. Lorsque la vaccination a bien été réalisée avec deux doses, la rougeole peut se produire, mais c'est un événement rare. Le vaccin contre la rougeole est en effet très efficace et a permis de réduire de façon importante le nombre de cas de cette maladie.

Recommandée 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. Cependant, l'absence actuelle de généralisation de la seconde dose, d'une part, et des taux de couverture vaccinale insuffisants dans certaines régions ou certaines populations, d'autre part, contribuent à la circulation des virus et créent des poches de populations réceptives. C'est pourquoi la recommandation d'une deuxième dose de vaccin pour toutes les personnes nées depuis 1980 a été introduite dans le calendrier vaccinal en 2011 **[11]**.

5. Le vaccin peut-il donner lieu à des effets indésirables ?

Oui, même si le vaccin est le plus souvent très bien toléré, des effets indésirables peuvent survenir. Un enfant sur 10 réagit avec de la fièvre, parfois avec des plaques rouges sur la peau pouvant ressembler à la rougeole et débutant cinq à douze jours après l'injection. Une réaction à l'endroit de la piqûre est possible, mais rare. Si la fièvre est très élevée, elle peut provoquer une convulsion fébrile : il est donc important de surveiller la température. Les effets indésirables sévères sont extrêmement rares.

Une fièvre supérieure ou égale à 39 °C se produit chez 5 à 10 % des vaccinés entre le 5e et le 12e jour suivant la vaccination et dure de un à deux jours. Une éruption se produit chez environ 5 % des personnes vaccinées, également entre le 5e et le 12e jour, et dure de un à trois jours. 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 notification 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 ont permis d'infirmer l'hypothèse d'un lien entre vaccination et autisme, comme cela avait été évoqué au Royaume-Uni. D'importants manquements éthiques et scientifiques, et même une manipulation frauduleuse des données ont été constatés dans l'étude émettant cette hypothèse. Ceci a amené la plupart des auteurs et le Lancet *à se rétracter. Cette étude a été supprimée en 2010 du* Lancet, *journal scientifique qui l'avait publiée à l'époque. Les risques de complications graves liés à la vaccination rougeole-oreillons-rubéole (ROR) sont comparés à ceux de l'infection naturelle de la rougeole dans le tableau ci-dessous* **[9]**.

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
Décès	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.

6. Que met-on dans les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ?

Le principe de la vaccination consiste à mettre en contact l'organisme avec un virus modifié qui a perdu sa virulence. Celui-ci va provoquer une réaction du système immunitaire pour qu'il prépare ses défenses, sans pour autant provoquer la maladie. En stimulant les défenses immunitaires, on prépare son corps à réagir en cas de contact avec le virus.

Il s'agit d'un vaccin à virus vivants atténués. 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 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 fait simplement l'objet d'une précaution d'emploi.

7. 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 d'un vaccin combiné, c'est que votre enfant ne reçoit qu'une seule piqûre au lieu de trois, et dans le cas de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, le vaccin est bien toléré et sans risque. L'administration de ces trois vaccins ne rend pas moins efficace la vaccination, car le corps humain est capable de réagir simultanément à des vaccins différents. Le nouveau-né, par exemple, est 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 **[10]**. Ce vaccin ne surcharge pas le système immunitaire et n'augmente pas le risque d'autisme, d'allergie, maladies inflammatoires ou auto-immunes.

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 11 vaccins à la fois, on ne mobiliserait que 0,1 % de son système immunitaire **[10]**.

8. Mon enfant est malade aujourd'hui ; est-il contre-indiqué de le faire vacciner ?

L'efficacité du vaccin et le risque d'effets indésirables ne varient pas pour un enfant souffrant d'une maladie bénigne, telle que la fièvre, le rhume, la diarrhée ou une otite… En revanche, si votre enfant est atteint d'une infection plus sévère, ou s'il est très fatigué, mieux vaut reporter la vaccination de quelques jours. Attention cependant à ne pas l'oublier, et ne pas dépasser la date limite d'utilisation du vaccin.

Les contre-indications à cette vaccination (vaccin à virus vivants atténués) sont les suivantes :
• personnes 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).
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 à l'inactivation des virus vaccinaux par les anticorps acquis de façon passive. La vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons 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.
La deuxième dose est contre-indiquée chez les personnes (environ une par million) ayant fait une réaction allergique de type anaphylactique après la première dose **[12]**.

9. Et pourquoi ce vaccin n'est-il pas obligatoire ?

En France, seuls les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, et la poliomyélite (DTP) sont obligatoires pour tous les enfants. Ces obligations ont été mises en place à une période où les maladies infectieuses constituaient la première cause de mortalité. À la fin des années 1960, il a été jugé préférable que la population participe aux décisions concernant sa santé. Aucun des nouveaux vaccins n'a été rendu obligatoire pour la population générale depuis la vaccination contre la poliomyélite en 1964. Les autorités de santé émettent en revanche des recommandations mises à jour chaque année dans le calendrier vaccinal. Dans le cas du vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole, il est fortement recommandé pour tous, dès l'âge de 12 mois avec deux doses. Cette recommandation vise à se protéger de ces maladies très contagieuses, aux conséquences parfois graves, et de protéger les plus fragiles qui ne peuvent pas être vaccinés, les petits nourrissons notamment.

Le rôle des médecins est essentiel : ils doivent informer leurs patients des risques de ces maladies, du rapport bénéfice/risque de la vaccination, à la fois pour des raisons de protection individuelle, mais aussi dans un but de 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 et d'une épidémie. Par ailleurs, il est nécessaire de rappeler qu'il n'existe aucun traitement contre ces maladies.

10. Pourquoi vacciner les adolescents et les jeunes adultes ?

La rougeole n'est pas qu'une maladie de l'enfance. On observe actuellement une recrudescence des cas de rougeole, notamment chez les adolescents et les jeunes adultes. La moitié des cas en 2010 concernait les personnes de 15 ans et plus avec une proportion d'hospitalisation de 45 % chez les 20-29 ans. Or, les conséquences graves sont plus

fréquentes au sein de cette tranche d'âge. Depuis 2011, la vaccination est donc recommandée avec deux doses pour toute personne née depuis 1980.

Plus de 5 000 cas ont été déclarés en 2010. L'âge médian est de 14 ans, avec un taux d'incidence élevé chez les nourrissons de moins de 1 an (8 % des cas déclarés et 38 % d'entre eux ont été hospitalisés). Les personnes âgées de 20 ans ou plus représentaient 34 % des cas ; 47 % d'entre eux ont été hospitalisés. En 2011, près de 15 000 cas ont été déclarés entre janvier et octobre. La rougeole est une maladie très contagieuse qui requiert une couverture vaccinale très élevée (au moins 95 % pour les deux doses) pour interrompre la circulation du virus. Les données de couverture vaccinale issues des certificats de santé du 24e mois indiquent une couverture vaccinale à 90,1 % à cet âge en 2007, ce qui est insuffisant. La vaccination contre la rougeole est recommandée depuis 1983 en association avec la vaccination contre la rubéole, et depuis 1986 en association avec les vaccinations contre les oreillons et la rubéole. Cette vaccination s'est mise en place progressivement et nombre d'enfants nés depuis le début des années 1980 n'ont pas été vaccinés ou n'ont reçu qu'une seule dose de vaccin, constituant progressivement des poches de personnes réceptives. Une enquête séro-épidémiologique récente de l'InVS montre que plus de 1,3 million de personnes de 6 à 29 ans résidant en France métropolitaine ne sont pas protégées contre la rougeole **[13]**.

RAPPEL CLINIQUE ET ÉPIDÉMIOLOGIQUE

La rougeole, les oreillons, la rubéole sont trois maladies très contagieuses, considérées à tort comme banales, mais qui peuvent entraîner des complications graves. Le seul moyen efficace de prévenir ces maladies est la vaccination de tous les enfants, les adolescents et les jeunes adultes non encore protégés.

Comment se transmettent ces maladies ?

Ces maladies très contagieuses sont dues à des virus. Ils se transmettent d'une personne à l'autre au travers de gouttelettes, produites par l'éternuement ou la toux. Ces gouttelettes sont invisibles, mais elles sont en suspension dans l'air que l'on respire dans la famille mais aussi dans les endroits où il y a beaucoup de monde comme les écoles, les transports publics, les magasins ou les salles d'attente. Chaque personne contaminée devient contagieuse à son tour, sans le savoir et avant même d'être malade. Elle contamine d'autres personnes, et cela peut être responsable d'une épidémie. Ces maladies sont parmi les plus contagieuses qui existent. Ainsi une personne contaminée par la rougeole peut infecter entre 15 et 20 personnes (par comparaison une personne grippée contamine entre 1 et 3 personnes).

Comment se manifestent ces maladies ?

La période d'incubation dure de dix à douze jours. La rougeole commence par un rhume, suivi de toux et d'une irritation des yeux. Après quelques jours, la fièvre monte et des plaques rouges apparaissent sur le visage et s'étendent sur tout le corps. Même sans complication, la rougeole est pénible à supporter : le malade n'a pas la force de sortir de son lit pendant au moins une semaine. Les complications de la rougeole sont fréquentes. La rubéole provoque de petites taches roses sur la peau, des ganglions dans le cou, parfois une conjonctivite. Chez les adultes, elle peut aussi causer des inflammations des articulations (rhumatisme). Mais le plus souvent, la rubéole passe inaperçue, et la personne malade ne sait pas qu'elle contamine son entourage. Or, la rubéole est très grave pour les femmes enceintes qui ne sont pas immunisées : le virus infecte leur bébé

et provoque une fausse couche ou des malformations graves (malformation cardiaque, cécité, surdité, retard mental, etc.) qui sont parfois mortelles. Les oreillons sont provoqués par un virus qui fait gonfler les glandes salivaires (parotides) donnant l'apparence d'avoir les joues d'un hamster. La maladie est souvent bénigne et les symptômes disparaissent en une semaine. Les complications des oreillons sont les méningites (infection de l'enveloppe du cerveau), la surdité (qui peut être transitoire ou permanente) et l'inflammation des testicules, plus fréquentes après la puberté et très douloureuse.

Bibliographie

[1] **Surveillance de la rougeole en France. Bilan et évolution en vue de l'élimination de la maladie**.
Saint-Maurice : InVS, décembre 2004 : 56 p.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/publications/2004/rougeole_071204/rapport_rougeole.pdf

[2] Strebel P.M., Papania M.J., Halsey NA.
Measles vaccine.
In : Plotkin S., Orenstein W.A., Offit P.A. eds. *Vaccines*. 4th ed.. Philadelphia, Pa : Elsevier 2004 : p. 389-440.

[3] Chin J.
Control of communicable diseases manual (17th ed.).
Washington DC : American Public Health Association, 2000 : 623 p.

[4] Six C., Franke F., Pieyre A., Zandotti C., Freymuth F., Wild F., *et al*.
Investigation de cas de rougeole en région Provence-Alpes-Côte d'Azur au cours du premier semestre 2003.
Bull Epidemiol Hebd 2004 ; (16) : p. 63-64.

[5] Parent du Châtelet I., Floret D., Antona D., Lévy-Bruhl D.
Measles resurgence in France in 2008, a preliminary report.
Eurosurveillance, 2009 ; 14 (6) : p. 1-3.

[6] Fonteneau L., Urcun J.-M., Kerneur C., Guthmann J.-P., Guignon N., Lévy-Bruhl D., *et al*.
Couverture vaccinale des enfants agés de 11 ans, scolarisés en CM2, France, 2004-2005.
Bull Epidemiol Hebd 2008 ; (51-52) : p. 493-497.

[7] 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) : p. 102-106.

[8] Bonmarin I., Lévy-Bruhl D.
La rougeole en France : impact épidémiologique d'une couverture vaccinale sub-optimale.
Eurosurveillance 2002 ; 7 (4) : p. 55-60.

[9] Pless R., Bentsi-Enchill A.D., Duclos P.
Monitoring vaccine safety during measles mass immunization campaigns: clinical and programmatic issues.
J Infect Dis 2003 ; 187 (suppl. 1) : p. 291-298.

[10] Offit P.A., Quarles J., Gerber M.A., Hackett C.J., Marcuse E.K., Kollman T.R., *et al*.
Addressing parents'concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system?
Pediatrics 2002 ; 109 (1) : p. 124-129.

[11] **Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut Conseil de la santé publique.**
Bull Epidemiol Hebd 2011 ; (10-11) : p. 102-157.

[12] Direction générale de la Santé, Comité technique des vaccinations.
Guide des vaccinations. Édition 2008.
Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2008 : 448 p.
En ligne : http://www.invs.sante.fr/surveillance/rougeole

[13] En ligne : http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-declaration-obligatoire/Rougeole/

Sites Internet utiles sur la vaccination

En France

- **Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé**
  En ligne : http://afssaps.sante.fr
  Résumés des caractéristiques du produit : rubrique « Répertoire des médicaments »

- **Haute Autorité de santé**
  En ligne : http://www.has-sante.fr

- **Haut Conseil de la santé publique**
  En ligne : http://www.hcsp.fr

- **Infectiologie française**
  En ligne : http://www.infectiologie.com

- **Infovac France**
  En ligne : http://infovac.fr

- **Institut de veille sanitaire**
  En ligne : http://www.invs.sante.fr
  Bull Epidemiol Hebd
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/default.htm
  Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2011 selon l'avis du Haut conseil de la santé publique
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/10_11/beh_10_11.pdf
  Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2011
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19.pdf
  En ligne : http://www.invs.sante.fr/beh/2011/18_19/beh_18_19_2011.pdf

- **Institut national de prévention et d'éducation pour la santé**
  En ligne : http://www.inpes.sante.fr
  (Guide des vaccinations et autres documents sur les vaccinations)
  En ligne : http://www.semaine-vaccination.fr/

- **Institut Pasteur**
  En ligne : http://www.pasteur.fr
  En ligne : http://cmip.pasteur.fr/csmedvoy.html

- **Institut Pasteur de Lille**
  En ligne : http://www.pasteur-lille.fr

- **MesVaccins.net**
  En ligne : http://www.mesvaccins.net

- **Ministère chargé de la Santé**
  En ligne : 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**
  En ligne : http://www.oniam.fr

- **Semaine européenne de la vaccination**
  En ligne : http://www.semaine-vaccination.fr/

- **Société française de pédiatrie**
  En ligne : http://www.sfpediatrie.com

- **Société française de santé publique**
  En ligne : http://www.sfsp.fr

Dans le monde

- **Agence de santé publique du Canada**
  En ligne : http://www.phac-aspc.gc.ca
  Guide canadien des vaccinations
  En ligne : http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/index.html

- **Centers for Disease Control (États-Unis)**
  En ligne : http://www.cdc.gov/
  Morbidity and Mortality Weekly Report
  En ligne : http://www.cdc.gov/mmwr/
  Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.
  The Pink Book 19th edition april 2011
  En ligne : http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/index.html

- **European Medicines Agency**
  En ligne : http://www.ema.europa.eu

- **European Centre for Disease Prevention and Control (Europe)**
  En ligne : http://ecdc.europa.eu

- **Health Protection Agency (Royaume-Uni)**
  En ligne : http://www.hpa.org.uk

- **Infovac Suisse**
  En ligne : http://infovac.ch
  Plan de vaccination suisse 2011
  En ligne : http://infovac.ch/doc.php?Item=1&id=676

- **Organisation mondiale de la santé**
  En ligne : http://www.who.int/immunization
  Calendrier vaccinal dans tous les pays du monde, surveillance des maladies évitables par vaccination, couverture vaccinale
  En ligne : http://apps.who.int/immunization_monitoring/en/globalsummary/countryprofileselect.cfm

- **Vacc. info (communauté française de Belgique)**
  En ligne : 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
ARS	Agence régionale de santé (ex-Ddass)
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	*Bull Epidemiol Hebd*
BCG	Bacille de Calmette et Guérin
BO	*Bulletin officiel*
BPCO	Broncho-pneumopathie chronique obstructive

C

C	Vaccin coquelucheux
Ca	Vaccin coquelucheux acellulaire
ca	Vaccin coquelucheux faiblement titré
Canam	Caisse nationale d'Assurance Maladie des professions indépendantes
C-Clin	Centre de coordination de lutte contre les infections nosocomiales
CDAG	Consultation de dépistage anonyme et gratuit
CDC	*Centers for Disease Control (Atlanta)*
Ce	Vaccin coquelucheux à corps bactériens entiers
CE	Conseil d'État
CEE	Communauté économique européenne (actuelle Union européenne)
CépiDc	Centre d'épidémiologie sur les causes médicales de décès

CEPS Comité économique des produits de santé
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
CHU Centre hospitalier universitaire
CIN Néoplasies cervicales intra épithéliales
Circ Centre international de recherche sur le cancer
Civvo Commission d'indemnisation des victimes de vaccinations obligatoires
Clin Comité de lutte contre les infections nosocomiales
CM Circulaire ministérielle
CM2 Cours moyen deuxième année
CMH Complexe majeur d'histocompatibilité
CMIT Collège des universitaires des maladies infectieuses et tropicales
CMU Couverture maladie universelle
CMUc Couverture maladie universelle complémentaire
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 (ex-Tom : territoire 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 (maintenant HCSP)
CSP Comité des spécialités pharmaceutiques
CSP Code de la santé publique
CSS Code de la sécurité sociale
CTV Comité technique des vaccinations
CVI Centre de vaccinations internationales

D

D Vaccin diphtérique
d Vaccin diphtérique faiblement titré
Dasri Déchets d'activités de soins à risques infectieux
Ddass Direction départementale des Affaires sanitaires et sociales remplacée par les ARS
DEPP Direction de l'Évaluation, de la Prospective et de la Performance
Desco Direction de l'Enseignement scolaire
DGOS Direction générale de l'Offre de soins
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
DPD Direction de la Programmation et du Développement
DPZ Douleurs post-zostériennes
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

EGB Échantillon généraliste des bénéficiaires
Ehpad Établissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes
EJ Encéphalite japonaise
Elisa *Enzyme Linked ImmunoSorbant Assay*
EMEA Agence européenne pour l'évaluation des médicaments
EPAR *European Public Assessment Report*
Epibac Réseau de surveillance des méningites et des bactériémies à *Haemophilus influenzae, Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae, Listeria monocytogenes*
Epivir Réseau des laboratoires hospitaliers de virologie
ESPS Enquête santé et protection sociale

F

FCU Frottis cervico-utérin
FHA Hémagglutinine filamenteuse
FNPEIS Fonds national de prévention, d'éducation et d'information sanitaires

G

GEA Gastro-entérite aiguë
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 (ex-CSHPF)
Hib *Haemophilus influenzae* de type b
HLA *Human Leucocytes Antigens*
HMO *Health Maintenance Organization*
HPST Loi Hôpital, patients, santé et territoires
HPV *Human Papilloma Virus* (papillomavirus humain)
HRS Hémolyse radiale simple
HTAP Hypertension de l'artère pulmonaire

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
IH Inhibition de l'hémagglutination
IIP Infections invasives à pneumocoque
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 *Journal officiel*

L

LCR Liquide céphalorachidien
LNE Laboratoire national d'essais
LSIL Lésion malpighienne intraépithéliale de bas grade (Low-grade squamous intraepithelial lesion)

M

MCC Vaccin méningococcique conjugué C
MGT Moyenne génétique des titres
MMWR *Morbidity and Mortality Weekly Report*
MPI Maladie invasive à pneumocoques
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
OPA Opsonophagocytosis assay

P

PADC Première atteinte démyélinisante centrale
PCR *Polymerase Chain Reaction*
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 *Purified Protein Derivative Standard* (dérivé protéinique purifié)
PRP Polyribosyl-ribitol-phosphate

PT Toxine pertussique
PVS Poliovirus sauvage

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
RFFIT *Rapid Fluorescent Focus Inhibition Test*
RLT Récepteur des lymphocytes T (*T Cell Receptor*, TCR)
RNSP Réseau national de santé publique (actuel InVS)
Rom Région d'outremer (ex-Dom : département d'outre-mer)
ROR Rougeole, oreillons, rubéole
RSE Réseau de surveillance des entérovirus
RSI Règlement sanitaire international
RTC Récepteur de la cellule T
RT-PCR *Reverse Transcription – Polymerase Chain Reaction*

S

SA Semaine d'aménorrhée
SC Sous-cutané
SDIS services de secours et d'incendie
SEP Sclérose en plaques
Sesi Service des statistiques, des études et des systèmes d'information (actuelle Drees)
SFMV Société française de médecine des voyages
SMR Service médical rendu
SMU Service médical d'unité
SNIIR-AM Système national d'informations interrégimes de l'Assurance Maladie
SPS Santé protection sociale
SSI *Staten Serum Institute* (Copenhague)

T

T Vaccin tétanique
Ta (Lymphocytes) T auxiliaires
TBE *Tick-Borne Encephalitis*
Tc (Lymphocytes) T cytotoxiques

U

UE Union européenne (ex-CEE : Communauté économique 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 intraépithéliale
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 intraépithéliale
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

Aspects pratiques des vaccinations

25 **Tableau I** : Vaccinations des personnes de 1 à 15 ans jamais vaccinées

26 **Tableau II** : Rattrapage des vaccinations chez les personnes de 16 ans ou plus jamais vaccinées

Vaccination contre la coqueluche

43 **Tableau I** : Composition en antigènes pertussiques des vaccins coquelucheux acellulaires combinés (par dose vaccinale)

41 **Figure 1** : Coqueluche : morbidité et mortalité en France de 1945 à 1986

42 **Figure 2** : Distribution par âge des cas de coqueluche

42 **Figure 3** : Nombre de cas de coqueluche chez les enfants de 0 à 16 ans

Vaccination contre la diphtérie

51 **Figure 1** : Nombre de cas de diphtérie et de décès ayant pour cause principale la diphtérie, déclarés en France de 1975 à 2010

Vaccination contre l'encéphalite à tiques

60 **Figure 1** : Répartition géographique de l'encéphalite à tiques en Europe

Vaccination contre l'encéphalite japonaise

66 **Figure 1** : Zones de circulation du virus de l'encéphalite japonaise

Vaccination contre la fièvre jaune

72 **Figure 1** : Zones d'endémicité amarile en Amérique et en Afrique

Vaccination contre la grippe saisonnière

84 **Tableau I** : Composition en substances actives des vaccins trivalents grippaux par dose pour chacune des souches

84 **Tableau II** : Vaccination antigrippale de l'enfant

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

94 **Figure 1** : Nombre de cas d'infections invasives à *Haemophilus influenzae*, 1991-2009, Epibac, France métropolitaine
94 **Figure 2** : Méningites à *Haemophilus influenzae* : incidence chez les enfants de moins de 5 ans, 1991-2009, Epibac, France métropolitaine

Vaccination contre l'hépatite A

102 **Tableau I** : Vaccins contre l'hépatite A destinés aux adultes
102 **Tableau II** : Vaccins pédiatriques contre l'hépatite A

Vaccination contre l'hépatite B

117 **Tableau I** : Modalités de la vaccination contre l'hépatite B chez le nourrisson

Vaccination contre la leptospirose

124 **Figure 1** : Cas de leptospirose en métropole et outre-mer

Vaccination contre les infections invasives à méningocoque

139 **Tableau I** : Récapitulatif de la vaccination antiméningococcique autour d'un cas d'IIM
130 **Figure 1** : Nombre de cas déclarés et incidence (pour 100 000 habitants) des infections invasives à méningocoque (IIM) corrigée pour la sous-déclaration, France, 1985-2009
130 **Figure 2** : Évolution du nombre de cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupes B, C, W135 et Y déclarés France, 1985-2009
131 **Figure 3** : Taux d'incidence annuel moyen par année d'âge pour les infections invasives à méningocoque (IIM) de sérogroupes B et C, 2004-2009
139 **Figure 4** : Méningite à méningocoque, pays ou territoires à haut risque, 2009

Vaccination contre les oreillons

143 **Figure 1** : Incidence des oreillons et des méningites ourliennes en France, 1983-2009

Vaccination contre les infections à papillomavirus humains

153 **Tableau I** : Composition quantitative en substances actives et en adjuvant des vaccins papillomavirus
150 **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
151 **Figure 2** : Histoire naturelle (histologique) de l'infection à HPV
152 **Figure 3** : Taux d'incidence et de mortalité par âge en 2005 (courbes transversales) du cancer du col de l'utérus – France (taux bruts)

Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

169 **Tableau récapitulatif** : Schéma à utiliser pendant la période de transition du vaccin conjugué 7-valent vers le vaccin conjugué 13-valent
162 **Figure 1** : Nombre d'infections invasives à *Streptococcus pneumoniae*, France, 1991-2008
163 **Figure 2** : Incidence, pour 100 000 habitants, des infections invasives

à *Streptococcus pneumoniae* par tranches d'âge en France, en 2008
163 **Figure 3** : Incidence pour 100 000 enfants de moins de 2 ans des infections invasives à pneumocoque selon le sérotype vaccinal ou non vaccinal, France 2001-2008

Vaccination contre la poliomyélite

174 **Figure 1** : La poliomyélite antérieure aiguë en France, de 1951 à 2010
175 **Figure 2** : Origine des cas de poliomyélite en France, 1977-2010

Vaccination contre la rage

186 **Tableau I** : Type de contact, exposition et prophylaxie recommandée après exposition à un animal suspect de rage

Vaccination contre le rotavirus

196 **Tableau I** : Composition en substances actives des vaccins rotavirus par dose
197 **Tableau II** : Schéma de vaccination et durée de conservation des deux vaccins
194 **Figure 1** : Présentation clinique de l'infection chez l'enfant hospitalisé

Vaccination contre la rougeole

203 **Figure 1** : Évolution de l'incidence de la rougeole clinique en France et de la couverture vaccinale à 24 mois (1985-2005)
203 **Figure 2** : Mortalité par rougeole en France, 1er janvier 1979-30 juin 2011
204 **Figure 3** : Nombre de cas de rougeole déclarés par mois en France entre le 1er janvier 2008 et le 30 juin 2011

Vaccination contre la rubéole

215 **Figure 1** : Taux d'incidence des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et des rubéoles congénitales malformatives, France métropolitaine, 1976-2008

Vaccination contre le tétanos

234 **Tableau I** : Prise en charge des blessures potentiellement tétanigènes
232 **Figure 1** : Le tétanos en France, de 1955 à 2009 : morbidité et mortalité

Vaccination contre la tuberculose par le BCG et les tests tuberculiniques

237 **Figure 1** : Nombre de cas déclarés de tuberculose selon le pays de naissance, France entière, 2000-2009

Vaccination contre la varicelle

251 **Figure 1** : Taux d'incidence hebdomadaire de la varicelle, janvier 2006-août 2010

Vaccination de populations spécifiques

265 **Tableau I** : Vaccination des personnes allergiques : constituants des vaccins pouvant être responsables d'allergies
269 **Tableau II** : Vaccination des adultes infectés par le VIH

Calendriers vaccinaux dans le monde

281 **Tableau I** : Calendrier de vaccination des enfants recommandé par l'OMS, programme élargi de vaccination
282 **Tableau II** : Calendriers de vaccination des enfants, pratiqués dans certains pays industrialisés

Vaccination des militaires

286 **Tableau I** : Calendrier vaccinal 2011 dans les armées (circulaire minis-

térielle n° 2202/DEF/DCSSA/AST/TEC/EPID du 17 décembre 2010)
287 **Tableau II** : Vaccinations des professionnels de santé dans les armées – Fiche technique spécifique

Vaccinations pour les personnels de santé

300 **Tableau récapitulatif** : les vaccinations des personnels de santé

Le Calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2011

314 **Tableau 1** : Calendrier de vaccination contre l'hépatite B chez les nourrissons

322 **Schémas à utiliser pendant la période de transition du vaccin conjugué 7-valent vers le vaccin 13-valent**
Tableau 1 : Pour les enfants âgés jusqu'à l'âge de 23 mois
Tableau 2 : Pour les prématurés
Tableau 3 : Pour les nourrissons à risque élevé d'IIP
Tableau 4 :Pour les enfants à risque élevé d'IIP âgés de 2 ans à moins de 5 ans (soit 59 mois au plus)

332 **Tableaux synoptiques**
332 **3.1** : Tableaux des vaccinations recommandées chez les enfants et les adolescents en 2011
336 **3.2** : Tableau des recommandations vaccinales chez les adultes en 2011 (en dehors des vaccinations réalisées en milieu professionnel)
338 **3.3** : Calendrier de rattrapage en 2011 des vaccinations recommandées de base pour les enfants à partir d'un an, les adolescents et les adultes jamais vaccinés
341 **3.4** : Les vaccinations en milieu professionnel. Tableau synoptique

Principes et bases immunologiques de la vaccination

352 **Tableau I** : Dates de développement des différents vaccins
360 **Tableau II** : Morbidité et mortalité annuelles aux États-Unis avant l'introduction d'une vaccination spécifique

Suivi et évaluation des programmes de vaccination

402 **Tableau I** : Nombre de doses de vaccins vendues pour chaque maladie à prévention vaccinale entre 2004 et 2008
402 **Tableau II** : Évolution des couvertures vaccinales BCG, DTCP, Hib, VHB, ROR des enfants âgés de 2 ans entre 1995 et 2007
410 **Tableau III** : Les modalités de la surveillance de certaines maladies évitables par vaccination
404 **Figure 1** : Couverture vaccinale des enfants de 2 ans contre la rougeole, les oreillons et la rubéole par départements, 2003 à 2008
405 **Figure 2** : Couverture vaccinale hépatite B « 1 dose » cumulée selon l'âge (en mois) et la cohorte de naissance, France
406 **Figure 3** : Couverture vaccinale Pneumocoque heptavalent « 3 doses » cumulée selon l'âge (en mois) et la cohorte de naissance, France

Conception graphique originale **Scripta** – Céline Farez, Virginie Rio
Préparation et correction **Nelly Gbaka**
Maquette et réalisation **Philippe Ferrero** - 75 rue de Lourmel – 75015 Paris - philippeferrero.tel
Illustration de couverture **Fabien Hahusseau**
Impression **Fabrègue** - Bois Joly - BP 10 – 87500 Saint-Yrieix-la-Perche

Dépôt légal janvier 2012