

# Données de base pour l'établissement des principes généraux de la vaccination : mise à jour 2002

Vaccination, vaccins et produits biologiques



# **Données de base pour l'établissement des principes généraux de la vaccination : mise à jour 2002**

**Vaccination, vaccins et produits biologiques**



Organisation mondiale de la Santé

---

**Le Département Vaccination, vaccins et produits biologiques  
remercie les donateurs dont l'appui financier  
a rendu possible la publication du présent document.**

Ce document a été préparé par  
l'équipe Evaluation et surveillance des vaccins  
du Département Vaccination, vaccins et produits biologiques

*Numéro de référence pour les commandes :*  
*WHO/V&B/02.28*  
*Imprimé en novembre 2004*  
*(Version anglaise imprimée en décembre 2002)*

**Ce publication est disponible sur Internet :**  
[www.who.int/vaccines-documents/](http://www.who.int/vaccines-documents/)

**Pour commander des exemplaires, s'adresser à :**

Organisation mondiale de la Santé  
Département Vaccins et produits biologiques  
CH-1211 Genève 27 (Suisse)  
• *Télécopie* : +41 22 791 4227 •  
• *Adresse électronique* : [vaccines@who.int](mailto:vaccines@who.int) •

© Organisation mondiale de la Santé 2004

Tous droits réservés. Il est possible de se procurer les publications de l'Organisation mondiale de la Santé auprès de l'équipe Marketing et diffusion, Organisation mondiale de la Santé, 20 avenue Appia, 1211 Genève 27 (Suisse) (téléphone : +41 22 791 2476 ; télécopie : +41 22 791 4857 ; adresse électronique : [bookorders@who.int](mailto:bookorders@who.int)). Les demandes relatives à la permission de reproduire ou de traduire des publications de l'OMS – que ce soit pour la vente ou une diffusion non commerciale – doivent être envoyées à l'unité Publications, à l'adresse ci-dessus (télécopie : +41 22 791 4806 ; adresse électronique : [permissions@who.int](mailto:permissions@who.int)).

Les appellations employées dans la présente publication et la présentation des données qui y figurent n'impliquent de la part de l'Organisation mondiale de la Santé aucune prise de position quant au statut juridique des pays, territoires, villes ou zones, ou de leurs autorités, ni quant au tracé de leurs frontières ou limites. Les lignes en pointillé sur les cartes représentent des frontières approximatives dont le tracé peut ne pas avoir fait l'objet d'un accord définitif.

La mention de firmes et de produits commerciaux ne signifie pas que ces firmes et ces produits commerciaux sont agréés ou recommandés par l'Organisation mondiale de la Santé, de préférence à d'autres de nature analogue. Sauf erreur ou omission, une majuscule initiale indique qu'il s'agit d'un nom déposé.

L'Organisation mondiale de la Santé ne garantit pas l'exhaustivité et l'exactitude des informations contenues dans la présente publication et ne saurait être tenue responsable de tout préjudice subi à la suite de leur utilisation.

**Imprimé par le service de production des documents de l'OMS, Genève, Suisse**

---

# Table des matières

<i>Remerciements</i> .....	<i>v</i>
<i>Abréviations</i> .....	<i>vii</i>
<b>Introduction</b> .....	<b>1</b>
<b>Calendrier de vaccination infantile (jusqu'à 11 mois)</b> .....	<b>7</b>
<b>Vaccination en cours de grossesse</b> .....	<b>8</b>
<b>Vaccination des sujets infectés par le VIH</b> .....	<b>10</b>
<b>BCG</b> .....	<b>13</b>
<b>Vaccins anticholériques</b> .....	<b>17</b>
<b>Vaccin antidiphtérique (anatoxine)</b> .....	<b>27</b>
<b>Vaccin <i>Haemophilus influenzae</i> type b</b> .....	<b>30</b>
<b>Vaccin anti-hépatite A</b> .....	<b>36</b>
<b>Vaccin anti-hépatite B</b> .....	<b>44</b>
<b>Vaccin antigrippal</b> .....	<b>50</b>
<b>Vaccin anti-encéphalite japonaise</b> .....	<b>61</b>
<b>Vaccin antirougeoleux</b> .....	<b>70</b>
<b>Vaccins antiméningococciques</b> .....	<b>75</b>
<b>(Vaccins polysidiques et polysidiques conjugués)</b> .....	<b>75</b>
<b>Vaccin anti-ourlien</b> .....	<b>85</b>
<b>Vaccin anticoquelucheux</b> .....	<b>96</b>
<b>Vaccins antipneumococciques</b> .....	<b>104</b>

---

Vaccin antipoliomyélique .....	112
Vaccin antirabique .....	117
Vaccin antirotavirus .....	127
Vaccin antirubéolique .....	133
Vaccin antitétanique (anatoxine).....	143
Vaccin antityphoïdique.....	148
Vaccin antivarielleux .....	156
Supplémentation en vitamine A .....	165
Vaccin antiamaril .....	168

---

# Remerciements

L'OMS tient à remercier les nombreuses personnes et institutions extérieures qui ont prêté leur concours à la rédaction du présent document :

*Le groupe consultatif stratégique d'experts OMS/IVB, l'UNICEF, le Center for Biologics Evaluation and Research, Rockville, MD, Etats-Unis d'Amérique, les Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Géorgie, Etats-Unis d'Amérique, le Children's Vaccine Program at PATH (Program for Appropriate Technology in Health), la Fédération internationale de l'Industrie du Médicament, Bjarne Bjorvatn, Margaret Burgess, Stephen Cochi, Henri Debois, Peter Folb, Michel Greco, Odette Morin, Suomi Sakai et Kathryn Zoon.*

La mise en forme rédactionnelle a été assurée par John Clements avec l'aide du Comité de rédaction suivant :

*Maureen Birmingham, Philippe Duclos, Christopher Maher, Julie Milstien, Daniel Tarantola et Michel Zaffran.*

Nous remercions également de leur concours le personnel des bureaux régionaux de l'OMS et du Département des Maladies transmissibles.

Les personnes dont les noms suivent ont également participé à la rédaction des différents chapitres :

*Bruce Aylward, Julian Bilous, John Clements, Alya Dabbagh, Philippe Duclos, Tracey Goodman, Bernard Ivanoff, Ana Maria Henao-Restrapo, Bradley Hersh, Daniel Lavanchy, François Meslin, Maryanne Neill, Fredric Shaw, Klaus Stohr, Roland Sutter, Rudolf Tangermann, Jos Vandelaer, Jay Wenger.*

Les chapitres déjà publiés sous forme de notes d'information (indiquées dans le texte) ont été développés par Bjarne Bjorvatn sous la direction du Comité de rédaction du Département de la Vaccination, vaccins et produits biologiques, qui est constitué de divers membres du personnel de ce Département.

Le texte final établi par le groupe interne de rédaction de l'OMS, ne reflète pas nécessairement l'opinion des membres du comité de lecture. Toute demande de renseignements au sujet du présent document doit être adressée à [vaccines@who.int](mailto:vaccines@who.int).



---

# Abréviations

aP	Vaccin anticoquelucheux acellulaire
AT	Anatoxine Tetanique
BCG	Bacille bilié de Calmette et Guérin (vaccin contre le Tuberculose)
DOTS	Traitement de brève durée sous surveillance directe
DT	Vaccin bivalent antidiphtérique et antitétanique
DTCoq	Vaccin antidiphtérique, antitétanique et anticoquelucheux
EJ	Antiencéphalite japonaise
FNUAP	Fonds des Nations Unies pour les activités en matière de population
HepB	Hépatite B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
IVB	Département Vaccination, vaccins et produits biologiques (OMS)
JNV	Journée nationale de vaccination
JSNV	Journée sous-nationale de vaccination
MCC	Vaccins conjugués antiméningocoques du groupe C
OMS	Organisation mondiale de la Santé
PEV	Programme élargi de vaccination (OMS)
PFA	Paralysie flasque aiguë
RO	Vaccin antirougeoleux et antiourlien
ROR	Vaccin rougeole-oreillons-rubéole
RRVTV	Vaccin antirotavirus tétravalent à rotavirus simien
SIDA	Syndrome d'immunodéficience humaine acquise
SRC	Syndrome rubéolique congénital
UNICEF	Fonds des Nations Unies pour l'Enfance
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VPI	Vaccin antipoliomyélitique inactivé
VPO	Vaccin antipoliomyélitique oral
VZV	Virus varicello-zonateux
VZIG	Immunoglobuline antivaricello-zonateuse
wP	Vaccin anticoquelucheux entier inactivé



---

---

# Introduction

Le programme élargi de vaccination (PEV) a déjà publié deux versions d'un document qui indique comment les programmes nationaux pourraient tirer le meilleur parti des vaccins utilisés par leurs services de vaccination infantile. Depuis la dernière révision qui remonte à 1995, il y a eu beaucoup de changements dans le monde des vaccins. Le présent document est une mise à jour qui présente sous une forme concise les informations de base qui aideront les planificateurs nationaux à élaborer des politiques de vaccination comprenant les vaccins déjà en usage ainsi qu'un grand nombre de vaccins nouveaux. Ces informations sont présentées de façon méthodique et portent sur un nombre plus important de vaccins qui, pour une grande part, ont récemment fait l'objet de notes d'information publiées dans le *Relevé épidémiologique hebdomadaire* et qui donnent davantage de détails sur les produits et la manière de les utiliser.

D'une façon générale, les vaccins destinés à des programmes de santé publique de grande ampleur doivent :

- Satisfaire aux exigences de qualité exposées dans la déclaration de politique générale qui définit la position actuelle de l'OMS sur la qualité des vaccins,
- Ne présenter aucun danger et avoir un impact sensible sur la maladie elle-même dans toutes les populations visées,
- S'ils sont destinés aux nourrissons et aux jeunes enfants, être facilement adaptables aux calendriers des programmes nationaux de vaccination de l'enfant,
- Ne pas perturber de façon sensible la réponse immunitaire aux autres vaccins administrés simultanément,
- Être présentés sous une forme qui réponde aux critères techniques habituels, par exemple en ce qui concerne la réfrigération et le stockage,
- Être vendus à des prix appropriés aux différents marchés.

Depuis la création du PEV, chaque vaccin est choisi en fonction de son innocuité, de son efficacité, de la modicité de son prix et de son aptitude à combattre une maladie de l'enfant d'importance mondiale sur le plan de la santé publique. Les six maladies évitables par la vaccination auxquelles il avait été décidé de s'attaquer en 1974 étaient la tuberculose, la poliomyélite, la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la rougeole. L'hépatite B est venue s'y ajouter ultérieurement ainsi d'ailleurs que la fièvre jaune pour les pays dans lesquels cette maladie est endémique. Plus récemment, à savoir en 1998, le vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b (Hib) a également fait son entrée dans le programme. Le Tableau 1 récapitule les données relatives aux maladies évitables par la vaccination qui sont les plus importantes pour l'organisation des

---

services de lutte. Un grand nombre d'autres vaccins sont actuellement disponibles ou en cours de mise au point mais il n'a été possible de prendre en compte dans le présent document que les plus importants d'entre eux sur le plan de la santé publique. D'autres notes d'information portant sur des vaccins effectifs ou des vaccins candidats, par exemple contre le charbon bactérien et la variole sont en préparation et figureront en tant que de besoin dans les révisions ultérieures.

### **Bibliographie de base**

*Principes généraux de la vaccination* (document non publié WHO/EPI/GEN/95.03F) Genève, Suisse.

*Déclaration de politique générale : déclaration sur la qualité des vaccins* (document non publié WHO/VSQ/GEN/96.02F); peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse et également disponible sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9643.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9643.pdf)

Table 1. Epidémiologie de quelques maladies évitables par la vaccination

Maladie	Agent infectieux	Réservoir	Propagation	Durée de transmission	Infection infraclinique	Durée de l'immunité naturelle	Facteurs de risque
Tuberculose	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Homme	Gouttelettes infectieuses aérosolisées provenant de sujets à expectorations positives	Aussi longtemps que les expectorations contiennent des bacilles acido-résistants	Courante mais sans importance dans la transmission	Inconnue La réactivation d'une infection ancienne peut provoquer la maladie	<ul style="list-style-type: none"> <li>Situation socio-économique défavorable</li> <li>Difficulté d'accès aux soins</li> <li>Immuno-déficience</li> <li>Malnutrition</li> <li>Alcoolisme</li> <li>Diabète</li> </ul>
Diphthérie	Bacille sécrétant une toxine ( <i>Corynebacterium diphtheriae</i> )	Homme	Contact respiratoire ou cutané étroit	Généralement moins de 2 semaines Quelques porteurs chroniques	Courante	Protection durable mais semble diminuer avec le temps	7. Promiscuité 8. Situation socio-économique défavorable
Hib	Bactérie ( <i>Haemophilus influenzae</i> type b)	Homme	Contact respiratoire étroit plusieurs mois	Portage chronique pendant	Courante	Définitive	9. Pas d'allaitement au sein 10. Promiscuité 11. Situation socio-économique défavorable
Hépatite B	Virus	Homme	Par le sang, par exemple pendant la période périnatale, au foyer, en milieu professionnel, par voie sexuelle	Portage chronique durable, peut-être à vie	Courante, en particulier chez les nourrissons	Définitive si elle apparaît	12. Mère HBeAg+ 13. Multiplicité des partenaires sexuels 14. Toxicomanie par voie intraveineuse
Rougeole	Virus	Homme	Contact respiratoire étroit et gouttelettes aérosolisées	De 4 jours avant l'éruption jusqu'à 2 jours après	Peut se produire, mais son importance relative est inconnue	Définitive	15. Promiscuité 16. Situation socio-économique défavorable
Coqueluche	Bactérie ( <i>Bordetella pertussis</i> )	Homme	Contact respiratoire étroit	Généralement moins de 3 semaines (commence avant l'apparition des quintes)	Généralement bénigne : peut ne pas être diagnostiquée	Protection durable	17. Jeune âge 18. Promiscuité

Table 1. Epidémiologie de quelques maladies évitables par la vaccination (suisse)

Maladie	Agent infectieux	Réservoir	Propagation	Durée de transmission	Infection infraclinique	Durée de l'immunité naturelle	Facteurs de risque
Poliomyélite	Virus (sérotypes 1, 2 et 3)	Homme	Oro-fécale, contact respiratoire étroit	Quelques jours avant et après l'apparition des symptômes aigus	>100 infections infracliniques pour un cas de paralysie	Immunité définitive pour un sérotype donné	19. Assainissement insuffisant
Tétanos	Bacille toxigène ( <i>Clostridium tetani</i> )	Intestins d'animaux Sol	Les spores pénètrent dans l'organisme par des plaies ou par le cordon ombilical	Pas de transmission de personne à personne	Non	L'infection ne produit pas d'immunité protectrice durable : une réinfection est possible	20. Plaque souillée par de la terre, cordon ombilical 21. Travaux agricoles
Fièvre jaune	Virus	Singes et Homme	Piqûres de moustiques infectés	Les sujets infectés piqués par un moustique vecteur peuvent transmettre la maladie au cours de la phase virémique (3 ou 4 premiers jours de la maladie)	Courante	Définitive	22. Jeune âge 23. Travaux en forêt 24. Saison (fin de la saison des pluies, début de la saison sèche)

Tableau 2. Caractéristiques d'un certain nombre de vaccins

Maladie	Nature du vaccin	Pouvoir vaccinal minimal (selon prescription de l'OMS)	Forme	Adjuvant	Stabilisant	Conservateur	Nombre de doses* et voie d'administration	Thermostabilité
Tuberculose	BCG <i>Mycobacterium bovis</i> atténué	Au moins 50 000 particules	Lyophilisée	Aucun	Par exemple glutamate de sodium	Aucun	1 i.d.	Moyenne sous forme lyophilisée, faible après reconstitution
Diphtérie	Anatoxine	Au moins 30 UI	Liquide	$Al(OH)_3/AlPO_4$	Aucun	En général thiomersal (ou 2-phénoxy-éthanol)	3 i.m.	Elevée
Tétanos	Anatoxine	Au moins 40 UI pour l'AT et 60 UI pour la composante T du DTCoq (tests sur souris)	Liquide	$Al(OH)_3/AlPO_4$	Aucun	En général thiomersal (ou 2-phénoxy-éthanol)	3 i.m.	Elevée
Coqueluche	Germes entiers tués	Au moins 4 UI	Liquide	$Al(OH)_3/AlPO_4$	Aucun	En général thiomersal (ou 2-phénoxy-éthanol)	3 i.m.	Moyenne
Poliomyélite	Virus vivants atténués de 3 types	Type 1 : $10^6$ DIC <sub>50</sub> Type 2 : $10^5$ DIC <sub>50</sub> Type 3 : $10^{5,8}$ DIC <sub>50</sub>	Liquide	Aucun	Chloreure de magnésium ou saccharose	Petite quantité d'antibiotique	3 ou 4 par voie orale	Faible
Rougeole	Virus vivant atténué	Au moins 1000 DIC <sub>50</sub>	Lyophilisée	Aucun	Varie selon le fabricant	Petites quantités d'antibiotiques	1 s.c.	Moyenne sous forme lyophilisée, faible après reconstitution
Hib	Polyoside capsulaire lié à une protéine (anatoxine ou autre)	Au moins 10 mcg de polyoside capsulaire conjugué à une protéine	Liquide ou lyophilisée	La plupart sans adjuvant, certains avec $Al(OH)_3/AlPO_4$	Par exemple lactose	Thiomersal ou 2-phénoxy-méthanol dans les flacons multidoses, mais parfois rien dans les préparations monodose	3 i.m.	Elevée
Hépatite B	HBsAg	Varie selon le fabricant	Liquide	$Al(OH)_3/AlPO_4$	Aucun	Thiomersal ou 2-phénoxy-éthanol, mais parfois rien dans les préparations monodose	3 i.m.	Elevée
Fièvre jaune	Virus vivant atténué	Au moins 1000 DL <sub>50</sub> pour la souris	Lyophilisée	Aucun	Petites quantités d'antibiotiques et de stabilisants	Petite quantité d'antibiotique	1 s.c.	Moyenne sous forme lyophilisée, faible après reconstitution

\* Nombre de doses selon le calendrier de primovaccinations recommandé par le PEV; voie d'administration : i.d. = intradermique; i.m. = intramusculaire (dans certains pays on pratique des injections sous-cutanées profondes); s.c. = sous-cutanée.

UI = unités internationales de pouvoir vaccinant déterminé par l'expérimentation animale.

Mcg = microgramme

Unités infectieuses : DIC<sub>50</sub> – dose infectieuse en culture cellulaire 50 % : quantité d'une suspension virale qui infecte 50 % des cellules en culture – DL<sub>50</sub> pour la souris : dose létale 50 = dose qui provoque la mort de 50 % des souris.

Tableau 3. Efficacité des vaccins et immunité induite par les vaccins

Vaccin (nombre de doses)	Efficacité du vaccin	Nature des anticorps protecteurs et titre d'anticorps protecteurs*	Durée de l'immunité après primovaccination	Remarques
BCG (1)	0-80 % pour la tuberculose pulmonaire 75-86 % pour la méningite tuberculeuse et la tuberculose miliaire	Inconnue; la réponse immunitaire comprend l'immunité à médiation cellulaire	Inconnue; il semblerait que l'immunité diminue avec le temps	L'efficacité varie pour de multiples raisons
Anatoxine diphtérique (3)	>87 % (pas de données pour les pays en développement)	Antitoxine; 0,01 UI/ml par test de neutralisation	Variable : probablement environ 5 ans; plus si rappel naturel ou injections de rappel	Titre d'anticorps actuellement à la baisse chez les adultes, car moins de rappels naturels
Anatoxine tétanique (3)	>95 % (plus de 80 % après deux doses) chez le nourrisson	Antitoxine; 0,01 UI/ml par test de neutralisation	Cinq ans	Chez l'adulte, 5 doses protègent pour plus de 20 ans
Anticoquelucheux (3)	Les estimations varient beaucoup en raison de la diversité des produits; efficacité plus grande contre les formes graves (la plupart du temps, protection d'au moins 80 % contre les formes graves)	Immunité probablement conférée par des anticorps dirigés contre les différents composants du bacille coquelucheux	Inconnue; il semblerait que l'immunité décroisse avec le temps	Absence de corrélations immunologiques de la protection
Antipoliomyélitique (3)	>90 % dans les pays industrialisés; 72-98 % sous les climats chauds; protection moindre contre le type 3	Anticorps neutralisants; Le titre d'anticorps détectable correspondrait au titre protecteur	Définitive si stimulée par un virus sauvage; moindre si aucun virus sauvage en circulation	La primovaccination est parfois insuffisante sous les climats chauds (interférence avec d'autres virus)
Rougeole (1)	>90 % à l'âge de 12 mois >85 % à l'âge de 9 mois	Anticorps neutralisants 200 mUI/ml par test de neutralisation	Définitive si stimulée par un virus sauvage; moindre si aucun virus sauvage en circulation	Efficacité moindre en présence d'anticorps maternels
Vaccin anti-Hib (3)	Plus de 95 % en cas de maladie invasive à Hib	Anticorps anticapsulaires; 1 mcg/ml	Inconnue, mais dure au moins 3 ans au-delà de la période d'exposition maximale	
Hépatite B (3)	75-95 %; efficace contre l'infection chronique	Anticorps dirigés contre l'antigène de surface; 10 mUI/ml	Plus de 15 ans; le suivi se poursuit	Efficacité moindre en cas d'injection dans la couche adipeuse
Fièvre jaune (1)	90-98 %	Anticorps neutralisants; Corrélation avec la protection	Au moins plusieurs décennies et peut être définitive	

\* Estimation la plus optimiste du titre d'anticorps protecteur mesuré par un test de neutralisation; peut ne pas correspondre exactement aux résultats d'autres épreuves.

# Calendrier de vaccination infantile (jusqu'à 11 mois)

Le Tableau 4 donne le calendrier de vaccination recommandé par le Programme élargi de Vaccination pour les pays en développement. Quel que soit le calendrier national, les nourrissons doivent recevoir leurs vaccins à un âge aussi proche que possible de celui qui figure dans le calendrier afin d'assurer le plus tôt possible la protection contre les maladies cibles. Cela vaut tout particulièrement pour les régions où ces maladies sont endémiques. Il peut être indiqué de modifier le calendrier du Tableau 4 en fonction de conditions épidémiologiques particulières.

**Tableau 4. Calendrier de vaccination infantile recommandé par le Programme élargi de Vaccination**

Vaccin	Age				
	Naissance	6 semaines	10 semaines	14 semaines	9 mois
BCG	x				
Antipoliomyélique oral	X†	X	X	X	
DTCoq	X	X	X		
Hépatite B - Schéma A*	X	X		X	
Schéma B*	X	X	X		
<i>Haemophilus influenzae</i> type b		X	X	X	
Fièvre jaune				X**	
Rougeole				X***	

† Dans les pays d'endémie poliomyélique.

\* Le schéma A est recommandé dans les pays où la transmission périnatale du virus de l'hépatite B est fréquente (par exemple, en Asie du Sud-Est). Le schéma B peut être appliqué dans les pays où cette transmission périnatale est moins fréquente (par exemple, en Afrique subsaharienne).

\*\* Dans les pays où existe un risque de fièvre jaune.

\*\*\* Il faut que les enfants aient une deuxième possibilité de recevoir leur dose de vaccin antirougeoleux. Cela peut se faire soit dans le cadre de la vaccination systématique, soit en organisant une campagne.



---

# Vaccination en cours de grossesse

L'expérimentation animale n'est pas d'un grand secours pour évaluer le risque que les vaccins administrés au cours de la grossesse font courir au fœtus humain. C'est pour cette raison que, sauf cas particuliers, la vaccination doit être évitée pendant la grossesse, notamment au cours du premier trimestre. Il faut quelquefois mettre en balance le risque vaccinateur et les avantages que comporte la protection vaccinale pour les femmes et les nourrissons. Les avantages de la vaccination chez la femme enceinte l'emportent généralement sur le risque lorsque :

- le risque d'exposition à une maladie est important; ou
- une infection éventuelle fait courir un risque particulier à la mère ou au fœtus.

Les vaccins inactivés tués, les anatoxines et les polyosides qui sont administrés aux femmes enceintes n'entraînent pas d'effets indésirables. C'est ainsi que le vaccin à base d'anatoxine tétanique, qui est administré en toute sécurité aux femmes enceintes, a permis de réduire l'incidence du tétanos néonatal dans de vastes régions du monde. Il est recommandé d'administrer le vaccin antigrippal inactivé aux femmes enceintes au-delà du premier trimestre ou lorsque leur état de santé pourrait accroître le risque de complications dues à la grippe. On retarde généralement la vaccination des femmes enceintes jusqu'au troisième trimestre afin de réduire au minimum le risque pour le fœtus en cours de développement et ne pas courir le risque de précipiter une fausse couche. En ce qui concerne les vaccins vivants, la plupart d'entre eux, tels que le BCG, le vaccin antirougeoleux, le vaccin anti-ourlien, le vaccin antirubéolique et le vaccin contre la varicelle, sont à éviter au cours de la grossesse afin de ne pas courir le risque d'anomalie congénitale et d'infection fœtale. Cependant, certains d'entre eux peuvent être administrés à la femme enceinte lorsqu'elle est exposée à un risque élevé (par exemple, le vaccin anti-amaril ou le vaccin poliomyélitique oral). On constate en pratique que le vaccin antirubéolique administré par inadvertance à des femmes enceintes n'entraîne pas d'anomalies, ce qui montre qu'une interruption volontaire de grossesse serait malvenue en pareil cas. Une étude effectuée en Finlande a montré que l'administration de VPO à des femmes enceintes dans le cadre d'une campagne de masse n'avait comporté aucun risque pour ces dernières.

---

## Bibliographie de base

General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002, 51 (8 février); No. RR-2.

Harjulehto-Mervaala T, Aro T, Hiilesmaa VK, Hov T, Saxen H, Saxen L. Oral polio vaccination during pregnancy: lack of impact on fetal development and perinatal outcome. *Clinical Infectious Diseases*, 1994, mars; 18(3):414-20.

Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenberg J, Ogra PL. Effect of immunization against rubella on lactation products. II. Maternal-neonatal interactions. *Journal of Infectious Diseases*, 1982, 145(5):661-666.

Losonsky GA, Fishaut JM, Strussenberg J, Ogra PL. Effect of immunization against rubella on lactation products. I. Development and characterization of specific immunologic reactivity in breast milk. *Journal of Infectious Diseases*, 1982, 145(5):654-660.

Robertson DM, Carlsson B, Coffman K, Hahn-Zoric M, Jalil F. Avidity of IgA antibody to Escherichia coli polysaccharide and diphtheria toxin in breast milk from Swedish and Pakistani mothers. *Scandinavian Journal of Immunology*, 1988, 28(6):783-789.

Zaman S, Carlsson B, Jalil F, Jeansson S, Mellander L. Specific antibodies to poliovirus type I in breast milk of unvaccinated mothers before and seven years after start of community-wide vaccination of their infants with live, oral poliovirus vaccine. *Acta Paediatrica Scandinavia*, 1991, 80(12):1174-1182.

---

# Vaccination des sujets infectés par le VIH

## Stratégies de santé publique

L'épidémie d'infection par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et du syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) a eu un certain nombre de conséquences pour les programmes de vaccination. A quelques importantes exceptions près, la vaccination est généralement sans danger et bénéfique pour les enfants porteurs du VIH. La plupart des enfants nés de femmes infectées par le VIH ne contractent pas l'infection. Toutefois, on a besoin, pour identifier ceux qui la contractent, de tests difficiles à obtenir dans la plupart des pays. Il ne faut donc pas chercher à déterminer le statut VIH avant la vaccination.

Chez les sujets infectés par le VIH, l'efficacité de la vaccination est variable. Du fait de l'immunodépression provoquée par le VIH, la vaccination peut se révéler moins bénéfique que pour les enfants non infectés. La plupart des enfants infectés par le virus sont capables de développer une réponse immunitaire cellulaire et humorale au cours des deux premières années de vie; cette réponse décroît au cours des deux années suivantes. Des études portant sur l'immunogénicité des vaccins recommandés par le PEV ont révélé un taux de séroconversion satisfaisant au stade précoce de l'infection. Toutefois la proportion de sujets réceptifs diminue à mesure que l'infection à VIH progresse vers le syndrome d'immunodéficience acquise.

Comme l'infection à VIH a pour conséquence la détérioration du système immunitaire, on a pu craindre que l'utilisation de vaccins vivants ne provoque une maladie vaccinale grave chez les sujets VIH-positifs. A ce jour, il n'a été toutefois fait état chez ces sujets que de réactions indésirables rares ou isolées aux vaccins vivants VPO et antirougeoleux et aucune augmentation de la proportion de réactions aux vaccins DTCoq ou anti-hépatite B (qui ne contiennent pas de germes vivants) n'a été observée. L'administration simultanée de plusieurs antigènes (même dans le cas des vaccins inactivés) pourrait, théoriquement, accélérer la progression de l'infection à VIH, mais cette thèse n'est confirmée ni par les données cliniques, ni par les expériences en laboratoire.

## Point de vue de l'OMS

La diminution de la réponse immunitaire aux vaccins que l'on observe chez les enfants infectés par le VIH met en évidence la nécessité de vacciner le plus tôt possible les enfants nés de femmes porteuses du virus. Les sujets qui sont porteurs d'une infection symptomatique par le VIH peuvent recevoir la totalité des vaccins habituels à l'exception du BCG et du vaccin antiamaril. Comme c'est le cas pour tout enfant gravement malade, les enfants porteurs du VIH qui sont gravement atteints ne doivent pas être vaccinés.

---

## Points particuliers

**BCG** : il ne faut pas administrer de BCG aux enfants qui présentent une infection symptomatique à VIH (SIDA). En cas d'infection asymptomatique, la décision d'administrer ou non le BCG sera fonction du risque de tuberculose au plan local :

- Lorsque le risque de tuberculose est élevé, il est souhaitable d'administrer le BCG à la naissance ou dès que possible après celle-ci, conformément aux principes généraux recommandés pour la vaccination des enfants non infectés par le VIH.
- Dans les zones où le risque de tuberculose est faible, mais où le BCG est recommandé dans le cadre de la vaccination systématique, on doit s'abstenir de l'administrer aux sujets avérés ou présumés infectés par le VIH.

**Rougeole** : Les enfants avérés ou présumés VIH-positifs sont très exposés au risque de rougeole grave et doivent donc être vaccinés contre la rougeole le plus tôt possible. Ces nourrissons doivent recevoir le vaccin antirougeoleux à l'âge de six mois, avec une seconde dose à neuf mois. Le risque global d'événements indésirables vaccinaux couru par ces enfants est faible comparativement à celui que représente la rougeole et ses complications. Lorsqu'il n'y a pratiquement aucun risque de contracter une infection par un virus rougeoleux de type sauvage, les pays qui ont les moyens de surveiller l'état immunitaire des sujets, peuvent envisager de s'abstenir de vacciner contre la rougeole les enfants VIH-positifs gravement immunodéprimés; toutefois, ceux dont l'immunodépression reste modérée devront continuer à recevoir le vaccin antirougeoleux.

**VPO** : Les sujets avérés ou présumés porteurs d'une infection à VIH doivent recevoir le vaccin antipoliomyélitique oral conformément au calendrier habituel.

**Vaccin anti-hépatite B** : Il est particulièrement important de vacciner de bonne heure contre l'hépatite B car le risque de portage chronique est plus élevé chez les enfants et les adultes infectés par le VIH que chez des sujets exempts d'infection.

**Fièvre jaune** : Les sujets présentant une infection symptomatique par le VIH ne doivent pas, en règle générale, recevoir de vaccin anti-amaril vivant atténué. On doit surseoir à la vaccination anti-amarile des sujets présentant une infection symptomatique à VIH jusqu'à ce que l'on en sache davantage sur son innocuité pour les sujets porteurs du VIH. S'il existe un risque important de fièvre jaune, le médecin pourra considérer que le risque que représente la vaccination anti-amarile pour le patient est moindre que la maladie elle-même et envisager alors de procéder à la vaccination.

**Varicelle** : Le problème de santé publique posé par la varicelle et le zona pourrait être en augmentation dans les régions qui connaissent une forte endémicité du VIH. Les indications que l'on possède, et notamment les résultats des études de vaccination dans certains groupes immunodéficients, sont encourageantes. Le vaccin contre la varicelle aurait un impact beaucoup plus important sur la santé publique ainsi que sur la situation socio-économique s'il s'avérait qu'il protège également la population générale contre le zona. Dans les pays industrialisés, des sommes considérables sont dépensées pour soigner les complications du zona chez les sujets immunodéprimés ou les personnes âgées et l'augmentation de l'incidence du zona dans les régions touchées par le VIH est largement attestée.

**Tableau 5. Recommandations pour la vaccination des enfants et des femmes en âge de procréer infectés par le VIH**

Vaccin	Infection à VIH asymptomatique	Infection à VIH symptomatique
BCG	Oui	Non
DTCoq	Oui	Oui
VPO	Oui	Oui
Rougeole	Oui	Oui
<i>H. influenzae</i> type b	Oui	Oui
Hépatite B	Oui	Oui
Fièvre jaune	Oui	<b>Non*</b>
Anatoxine tétanique	Oui	Oui

\* Dans l'attente d'études complémentaires

### Bibliographie de base

Clements CJ, von Reyn CF, Mann JM. Infection par le VIH (virus de l'immunodéficience humaine) et vaccination systématique des enfants : une mise au point. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1987, 65(6):905-911 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1987/Vol65-No6/bulletin\\_1987\\_65\(6\)\\_905-911.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1987/Vol65-No6/bulletin_1987_65(6)_905-911.pdf)

Programme mondial de Lutte contre le SIDA et Programme élargi de Vaccination : déclaration conjointe OMS/FISE sur la vaccination précoce des enfants infectés par le VIH. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1989, 64:48-49 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO\\_WER\\_1989/WER1989\\_64\\_45-52%20\(N°7\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_1989/WER1989_64_45-52%20(N°7).pdf)

Monath TP : Yellow fever : an update. *Lancet*, 2001, 1 :11.20.

O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA, Desormeaux J, Joseph DJ, McBrien M et al. Bacillus Calmette-Guerin complications in children born to HIV-1-Infected women with a review of the literature. *Pediatrics*, 1995, 95(3):414-418.

Programme spécial de Lutte contre le SIDA et Programme élargi de Vaccination : consultation sur le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) et la vaccination systématique des enfants. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1987, 40:297-299 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO\\_WER\\_1989/WER1989\\_64\\_45-52%20\(N°7\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_1989/WER1989_64_45-52%20(N°7).pdf)

---

# BCG

## Stratégies de santé publique

On estime que la tuberculose, dont l'agent étiologique est *Mycobacterium tuberculosis*, cause chaque année 2,6 millions de décès dans le monde avec 3,8 millions de cas déclarés. L'infection initiale évolue généralement discrètement et peut rester asymptomatique. Dans un certain nombre de cas toutefois, elle évolue vers une tuberculose pulmonaire ou se généralise avec atteinte méningée ou diverses localisations extra pulmonaires. C'est chez l'adulte que la maladie est la plus courante, mais elle est habituellement plus grave chez les nourrissons, les enfants plus âgés et les adolescents. Jusque dans les années 80, on était parvenu à la tenir raisonnablement en échec dans de nombreux pays grâce à l'amélioration du niveau de vie (les enfants n'étant plus contraints de dormir tout près de parents atteints d'une tuberculose pulmonaire manifeste) et à l'administration d'antituberculeux. En raison du délabrement des services de santé publique dans certains pays et de la survenue de l'infection à VIH, le nombre de cas a monté en flèche et on a étudié la possibilité de nouvelles stratégies. Le traitement de brève durée sous observation directe (traitement DOTS) est la pierre angulaire des stratégies de lutte antituberculeuse de l'OMS.

## Point de vue de l'OMS

Il faut administrer une dose unique de BCG le plus tôt possible après la naissance chez toutes les populations à haut risque afin de réduire au minimum les effets nocifs de l'infection au cours de la première année de vie. Ce vaccin devra être utilisé jusqu'à ce qu'un autre vaccin antituberculeux plus efficace soit disponible, ce qui prendra sans doute au moins encore une décennie. Dans l'intervalle, les services nationaux de vaccination sont invités à assurer la couverture vaccinale la plus élevée possible chez les nourrissons. Dans certains pays où le risque de tuberculose est faible, on a opté pour la vaccination des enfants d'âge scolaire. Le BCG ne doit pas être administré au cours de la grossesse.

Le BCG est administré au cours de la période néonatale afin de protéger contre les formes graves de la maladie (tuberculose miliaire et méningite tuberculeuse). Comme le nouveau-né n'a pas encore subi d'exposition prolongée à la maladie au moment où il reçoit le vaccin, le dépistage n'est pas recommandé. Ni la radiographie ni l'intradermo-réaction à la tuberculine ne permettent de différencier les nourrissons exposés de ceux qui ne le sont pas, aussi sont-elles à éviter. L'intradermo-réaction peut se justifier plus tard dans l'existence à des fins diagnostiques ou avant la vaccination du personnel sanitaire ou autre type de personnel exposé à un risque élevé.

---

## Points particuliers

**Mères infectées par le bacille tuberculeux :** Les nouveau-nés de mères qui font une tuberculose peu avant ou peu après l'accouchement ne sont pas protégés suffisamment vite par le BCG administré à la naissance pour échapper au risque d'infection. Ces nouveau-nés doivent recevoir pendant six mois une dose quotidienne d'isoniazide (5 mg/kg) à titre de chimioprophylaxie. Le BCG, qui est inactivé par cette chimioprophylaxie, pourra être administré après cessation de ce traitement.

**Revaccination par le BCG (rappels) :** Ces rappels ne sont pas recommandés. De nombreux pays recommandent la revaccination, mais rien ne prouve qu'elle soit efficace.

**Durée de l'effet :** La durée de la protection conférée par le BCG est encore trop mal connue. Il est essentiel de disposer de données à ce sujet pour évaluer l'impact des programmes de vaccination par le BCG.

**Sous-groupes à haut risque :** Dans de nombreux pays, la prévalence de la tuberculose est faible dans la majorité de la population, mais il subsiste toutefois un petit nombre d'individus à haut risque comme les immigrés qui viennent d'arriver de régions où la prévalence de la maladie reste forte. En pareil cas, on ne propose le BCG qu'aux nourrissons à haut risque.

**Infection par le VIH :** Il ne faut pas administrer de BCG aux enfants présentant une infection à VIH symptomatique (SIDA). Chez les enfants asymptomatiques, la décision de vacciner par le BCG dépendra du risque de tuberculose au plan local :

- si le risque de tuberculose est important, le BCG est recommandé à la naissance ou le plus tôt possible après celle-ci, conformément aux principes généraux recommandés pour la vaccination des enfants non infectés par le VIH;
- dans les zones où le risque de tuberculose est faible mais où le BCG est recommandé dans le cadre de la vaccination systématique, on s'abstiendra de vacciner les individus avérés ou présumés infectés par le VIH.

En pratique, comme il n'y a guère de chance que des nouveau-nés présentent les symptômes d'une infection à VIH, il convient de leur administrer le BCG. En raison de l'existence de cas de bécégite chez des adultes malades du SIDA, on a été amené à penser que le BCG pouvait rester viable pendant une longue période chez les sujets vaccinés. Toutefois l'extrême rareté de ces cas, après une pandémie d'infection à VIH qui dure depuis près de deux décennies, milite en faveur de la poursuite de la politique actuelle.

**Critères de cessation de vaccination :** Il est probable qu'un nombre croissant de pays développés va passer de la vaccination systématique par le BCG à une vaccination sélective au cours de la prochaine décennie. L'OMS souscrit aux critères retenus par l'Union internationale contre la tuberculose et les maladies respiratoires (IUATLD/UICTMR), qui permettent de guider approximativement la décision. Il faut qu'existe un système de déclaration efficace et que les critères suivants soient respectés :

- un taux de déclaration annuel moyen de tuberculose pulmonaire à frottis positif inférieur à 5 pour 100 000; *ou*
- un taux annuel moyen de déclaration de méningite tuberculeuse chez les moins de cinq ans inférieur à 1 pour 10 millions au cours des cinq années précédentes; *ou*
- un risque annuel moyen d'infection tuberculeuse inférieur à 0,1 %.

Il est nécessaire de poursuivre les travaux sur le rapport coût/avantage du BCG comparativement à celui des autres méthodes de lutte antituberculeuse. L'un des arguments en faveur de l'abandon du BCG tient aux avantages que comporte l'absence de sensibilité non spécifique à la tuberculine induite par le BCG. Cela permettrait de faciliter les tests à la tuberculine pour le repérage des contacts, l'identification de la source de contamination et la sélection des individus nécessitant un traitement préventif. L'argument est valable, mais il faudra bien des années après l'abandon de la vaccination systématique par le BCG pour que les personnes non vaccinées remplacent complètement la population vaccinée.

### Données abrégées pour l'administration

Type de vaccin	Bacilles vivants (BCG)
Nombre de doses	Une, par voie intradermique
Calendrier	A la naissance ou le plus tôt possible après celle-ci (0.05ml)
Rappels	Aucun
Contre-indications	Infection symptomatique à VIH
Réactions indésirables	Abcès au point d'injection, adénopathie locorégionale, plus rarement, évolution à distance vers une ostéomyélite, bécégite généralisée
Précautions particulières	Une administration intradermique correcte est essentielle



---

## Bibliographie de base

Breastfeeding and maternal tuberculosis. A statement prepared jointly by CHD, GTB, GPV and RHT. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 1998. *Update*, No. 23.

*Questions liées à l'utilisation du BCG dans les programmes de vaccination* (document non publié WHO/V&B/99.23F) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9949.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9949.pdf)

Milstien JB, Gibson JJ. Contrôle de la qualité des vaccins BCG par l'OMS : examen des facteurs susceptibles d'influer sur l'efficacité et l'innocuité du vaccin. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, 68:93-108 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1990/Vol68-No1/bulletin\\_1990\\_68\(1\)\\_93-108.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1990/Vol68-No1/bulletin_1990_68(1)_93-108.pdf)

Recommandations du Groupe stratégique consultatif d'experts, *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2001, 76:373-380 et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/2001/wer7648.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2001/wer7648.pdf)

*Informations complémentaires sur la sécurité des vaccins. Deuxième partie: Fréquence de base des manifestations post vaccinales indésirables*, (document non publié WHO/V&B/00.36F) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www584.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www584.pdf)

*Les bases immunologiques de la vaccination. Module 5: La tuberculose*. Genève, 1993 (document non publié WHO/EPI/GEN/93.15F) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-ibi-f/mod5\\_f.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-ibi-f/mod5_f.pdf)

Programme mondial de Lutte contre la Tuberculose et Programme mondial des Vaccins. Déclaration sur la revaccination par le BCG pour la prévention de la tuberculose. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1995, 70:229-231 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO\\_WER\\_1995/WER1995\\_70\\_229-236%20\(N°32\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_1995/WER1995_70_229-236%20(N°32).pdf)

---

# Vaccins anticholériques

## Résumé et conclusions

Tout au long de l'histoire, *Vibrio cholerae*, bactérie très infectieuse transmise par l'eau, a provoqué des épidémies dévastatrices dans la plupart des régions du monde. La pandémie actuelle est due au biovar El Tor de *V. cholerae*, séro groupe O1, et elle a commencé en 1961 en Asie du Sud-Est. Des flambées sont ensuite apparues dans de nombreux pays d'Asie, d'Afrique et d'Amérique du Sud. Depuis 1992, *V. cholerae* O139, nouveau séro groupe plus virulent du biovar El Tor, s'est répandu dans une grande partie de l'Asie. Malgré la simplicité et la grande accessibilité du traitement par réhydratation orale, les jeunes enfants et les personnes âgées sont particulièrement sensibles à la déshydratation extrême provoquée par un choléra sévère. Le taux de létalité peut dépasser 20 % dans les populations atteintes. On estime à 120 000 le nombre des décès imputables chaque année dans le monde à cette maladie.

Bien que l'hygiène personnelle, la salubrité alimentaire et les systèmes d'assainissement soient les piliers de la lutte contre le choléra, il va être difficile d'obtenir à court terme des améliorations considérables à ce niveau dans la plupart des pays d'endémie. Parallèlement, il y a un besoin urgent d'ajouter des vaccins anticholériques efficaces aux outils dont dispose la santé publique pour la prévention de cette maladie. Le vaccin parentéral à base de *V. cholerae* O1 inactivé existe depuis plus de 40 ans. Son effet protecteur est modeste, de faible durée et il n'empêche pas la transmission de l'agent infectieux. L'OMS ne le recommande plus depuis de nombreuses années. De nouveaux vaccins anticholériques sont en cours de développement et 2 vaccins oraux sont déjà disponibles au niveau international. L'un d'eux (WC/rBS) se compose de germes entiers de *V. cholerae* O1 tués associés à une sous-unité B recombinante de toxine cholérique. Bien toléré, ce vaccin confère une protection élevée (85 %-90 %) pendant 6 mois après la deuxième administration chez tous les sujets vaccinés de plus de 2 ans. Le niveau de protection reste supérieur à 50 % 3 ans après la vaccination lorsque celle-ci est pratiquée chez des sujets de plus de 5 ans. L'autre vaccin oral est vivant, atténué et fabriqué à partir d'une souche *V. cholerae* CVD103-HgR, obtenue par manipulation génétique. Une dose unique a conféré une bonne protection (60 %-100 %) chez des adultes américains volontaires lors d'une inoculation d'épreuve 3 mois plus tard. Ce vaccin est également bien toléré et immunogène chez le nourrisson, dès l'âge de 3 mois. Néanmoins, on n'a pas encore établi qu'il pouvait protéger les populations vivant en zone d'endémie. Toutefois, aucun de ces vaccins n'a donné de protection durable chez les enfants de moins de 2 ans. Bien qu'il existe désormais des vaccins candidats anti-O139, leur efficacité n'a pas encore été documentée.

---

Si on les compare au vaccin parentéral, les vaccins oraux disponibles désormais au niveau international représentent une amélioration significative en termes d'effet protecteur, de durée de la protection, d'innocuité et de facilité d'administration.

La vaccination anticholérique des populations à haut risque ne doit être pratiquée qu'à titre préventif, en association avec d'autres mesures de lutte et de prévention. Entre autres les réfugiés dans des camps surpeuplés et les habitants des bidonvilles font partie de ces populations à haut risque.

Pour la vaccination des populations exposées à un risque immédiat d'épidémie de choléra, l'OMS recommande actuellement le vaccin WC/rBS. En situation de flambée épidémique avec des contraintes logistiques empêchant l'administration de 2 doses, l'utilisation d'une dose unique de CVD 103-HgR pourrait alors être recommandée.

Pour la vaccination des voyageurs se rendant en zone de forte endémie, on peut utiliser l'un ou l'autre des 2 vaccins, en gardant à l'esprit que l'effet protecteur n'est obtenu que 7 jours après l'administration d'une dose unique du vaccin CVD 103-HgR et 7 jours après la deuxième administration du vaccin WC/rBS.

Il y a un besoin urgent de disposer de vaccins anticholériques efficaces contre les différents types épidémiques de *V. cholerae*, y compris la souche O139, et susceptibles de conférer une protection fiable et de longue durée à tous les groupes d'âge et donc aussi aux enfants de moins de 5 ans.

## Considérations de santé publique

Tout au long de l'histoire, des épidémies dévastatrices de choléra ont provoqué des millions de cas et des centaines de milliers de décès. On connaît au total 7 pandémies de choléra. La dernière en date, qui se poursuit toujours, a commencé en Indonésie en 1961. Elle a atteint le continent africain dans les années 70 et l'Amérique du Sud en 1991. En 1994, on avait notifié plus d'un million de cas et près de 10 000 morts pour l'ensemble des Amériques. En partie à cause des difficultés de la surveillance, mais également par crainte des conséquences économiques et sociologiques, il est probable qu'il y a une sous notification importante de la morbidité et la mortalité imputables à *V. cholerae*. On estime que le choléra provoque 120 000 morts chaque année dans le monde. Avec un traitement adéquat, le taux de létalité ne devrait pas dépasser 1 %, mais l'on a parfois signalé des taux atteignant 40 %. En 1996 et 1997, l'épidémie aux Amériques semblait être sur le déclin, mais les chiffres cumulés de 1998 ont montré une nouvelle augmentation, notamment au Pérou où l'incidence est passée de 3 500 à 41 700. En 1999, l'incidence notifiée en Amérique du Sud a diminué de 86 %. Au niveau mondial, le nombre des cas notifiés a augmenté de 1997 à 1998, passant de moins de 140 000 à plus de 290 000. En 1999, l'incidence mondiale était d'environ 254 000, le nombre des cas en Afrique représentant à lui seul 81 % de ce total. Cette même année, le taux de létalité atteignait 4,2 % en Afrique, ce qui représente 95 % des décès dus au choléra dans le monde. En 2000, de multiples flambées ont été signalées dans les populations habitant diverses îles de l'Océanie. Avec la poursuite de la pandémie, le nombre des pays atteints ne cesse d'augmenter.

---

L'être humain est le seul hôte naturel connu de *V. cholerae* ; la maladie se propage par la contamination fécale de l'eau et des aliments. Ainsi, l'endémicité et l'épidémicité du choléra sont étroitement liées à l'insuffisance de l'assainissement. On pense que la transmission d'une personne à l'autre est un phénomène rare. Bien que la réhydratation orale puisse sauver la vie des sujets atteints, elle n'a aucun effet sur l'évolution de la maladie ni sur la dissémination de l'infection.

Le choléra peut avoir des conséquences économiques importantes: diminution de la production, des exportations de nourriture ou du tourisme. On estime qu'au Pérou, l'épidémie du début des années 90 a entraîné des pertes se montant à plusieurs centaines de millions de dollars pour une seule année. De telles répercussions contribuent à la sous notification courante des cas de choléra.

#### L'agent pathogène et la maladie

*V. cholerae* est un bacille à Gram négatif, véhiculé par l'eau et doté d'une ciliature polaire monotriche. Le sérogroupage repose sur les polysaccharides de l'antigène somatique (O). Les épidémies ont presque toujours été dues à des *V. cholerae* de séro groupe O1 exclusivement. Trois sérotypes (Ogawa, Inaba et Hikojima) et 2 biovars de *V. cholerae* (classique et El Tor) ont été décrits. Le biovar El Tor, isolé à l'origine comme une souche non virulente en 1905, a évolué vers une plus grande virulence et il est responsable de la pandémie actuelle. En 1992, un nouveau séro groupe, dérivant génétiquement du biovar El Tor, est apparu au Bangladesh et a provoqué une épidémie explosive. Il s'est maintenant propagé dans une grande partie de l'Asie et on le nomme *V. cholerae* O139 « Bengal ».

*V. cholerae* est un micro-organisme non invasif qui colonise l'épithélium intestinal après pénétration de la couche muqueuse. Il agit sur l'intestin grêle au moyen de la toxine cholérique (CT) qu'il sécrète et qui se compose de 5 sous-unités B se fixant sur les récepteurs et entourant une sous-unité A catalytique. Son action toxique dépend d'un récepteur spécifique, le monosialosyl ganglioside GM<sub>1</sub>. La fixation de la CT accroît la concentration intestinale en AMPc par l'activation de l'adénylcyclase et aboutit à la sécrétion de chlorures et de bicarbonates dans l'intestin grêle. En conséquence, l'eau est aspirée des espaces intravasculaires et interstitiels de l'organisme et passe rapidement dans la lumière du tube digestif.

Dans la majorité des cas, le choléra se caractérise par une diarrhée aiguë, aqueuse et profuse, durant de une à quelques journées. Dans ses manifestations extrêmes, il est l'une des maladies infectieuses les plus rapidement mortelles que l'on connaisse. En 3-4 heures après l'apparition des symptômes, une personne auparavant en bonne santé peut présenter une hypotension et mourir dans les 6-8 heures. Plus couramment, les cas mortels évoluent vers le choc en 6-12 heures, la mort survenant entre 18 heures et plusieurs jours plus tard. On sait que le groupe sanguin O s'associe à une plus grande vulnérabilité aux formes graves du choléra. On pose généralement le diagnostic en isolant l'agent causal à partir des selles des personnes infectées. La confirmation s'obtient à l'aide d'épreuves d'agglutination avec des antisérums spécifiques.

---

La déshydratation légère à modérée se traite à l'aide d'une simple solution de réhydratation orale contenant des sels et du glucose. Les cas graves requièrent une réhydratation énergique par voie intraveineuse. L'OMS recommande en outre de n'utiliser les antibiotiques que si les malades présentent des signes de déshydratation sévère. Il convient d'évaluer autant que possible la sensibilité de *V. cholerae* aux antibiotiques. Ceux-ci ne sont pas indiqués dans le traitement des cas bénins à modérément graves, ni en prophylaxie de masse. L'utilisation intempestive de ces médicaments a entraîné l'apparition de souches multi-résistantes, parmi lesquelles certaines sont extrêmement virulentes.

### Réponse immunitaire protectrice

L'immunité protectrice contre le choléra repose principalement, sinon exclusivement, sur les anticorps produits localement dans la muqueuse intestinale et sécrétés à sa surface. Ces anticorps sont dirigés contre certains éléments bactériens, dont CT, et jouent leur rôle protecteur en inhibant la colonisation et la multiplication bactériennes, ainsi qu'en bloquant l'action de la toxine. On a trouvé dans la lumière de l'intestin des IgA, IgG et IgM contre les antigènes cholériques, bien qu'en terme d'immunité intestinale protectrice, les anticorps IgA soient les plus importants. Les anticorps antitoxiques dans l'intestin sont spécifiques de la sous-unité B de CT et empêchent les manifestations cliniques par un blocage indépendant du complément au niveau de la fixation de la toxine aux récepteurs gangliosides GM<sub>1</sub> épithéliaux. De plus, l'inhibition de la croissance pourrait résulter de la fixation des anticorps sur les bactéries et de leur interférence avec sa mobilité ou avec des processus spécifiques d'adhérence à l'épithélium.

On trouve dans le sérum des sujets vaccinés ou des patients en voie de rétablissement des anticorps dirigés contre plusieurs antigènes de *V. cholerae*, notamment les antigènes somatiques O. Les anticorps spécifiques du groupe O en particulier montrent une activité vibriocide dépendante du complément. Atteignant un pic 8-10 jours après l'apparition des symptômes cliniques, la concentration en anticorps anti-O diminue ensuite pour revenir à la valeur de base entre 2 et 7 mois plus tard. Bien qu'elle n'ait pas une action protectrice directe, la réaction vibriocide du sérum est en corrélation avec la résistance à l'infection.

A la suite de l'infection naturelle, la réaction systémique précoce aux antigènes somatiques fait appel aux IgM. Des épreuves virulentes ultérieures, par des antigènes naturels ou vaccinaux, tendent à induire un passage aux IgG. Les anticorps anti-CT dans la circulation confèrent également une protection de courte durée, mais pas aux concentrations relativement faibles induites par l'infection naturelle. L'addition de la sous-unité B de CT à un vaccin oral stimule la formation dans la muqueuse d'IgA intestinales antitoxiniques et contribue à assurer une protection pouvant se prolonger pendant 9 mois. Elle permet également une protection croisée de courte durée (3 mois) contre les diarrhées provoquées par *Escherichia coli* entérotoxigène (ETEC) qui produit une toxine thermolabile ressemblant à CT du point de vue antigénique et pharmacologique. Il n'y a pas de protection contre les souches d'ETEC qui ne produisent que des entérotoxines thermostables.

---

## Raison d'être de la vaccination

On attribue au choléra au moins 120 000 décès par an. Alors que, dans le cadre d'une lutte efficace, l'objectif doit être de ramener le taux de létalité en dessous de 1 %, la moyenne mondiale s'est située en 1997 à 4,3 % et l'on a enregistré des chiffres supérieurs à 20 % dans quelques pays d'Afrique. De 1997 à 1998, le nombre total des cas notifiés à l'OMS a doublé et atteint plus de 290 000, principalement à cause de l'accroissement de l'activité épidémique dans certaines régions d'Afrique et au Pérou. Le nombre de cas reste élevé à l'échelle mondiale. Apparemment, la nouvelle souche de *V. cholerae*, désignée sous le nom de O139 « Bengal », a la même aptitude que le séro-groupe O1 à la survie dans l'eau. Pour l'instant, elle se limite encore à certains pays de l'Asie du Sud et du Sud-Est.

Les conflits et les troubles politiques, les modifications climatiques et les catastrophes naturelles, l'accroissement des migrations et l'entassement de populations nombreuses dans de mauvaises conditions sanitaires ont toujours favorisé la propagation d'épidémies comme le choléra. Malheureusement, ces situations continuent de prévaloir dans de nombreuses régions du monde. D'un autre côté, la pandémie actuelle montre depuis 40 ans que, dans les régions où les conditions d'hygiène ne sont pas satisfaisantes, le choléra peut se propager rapidement, même sans catastrophes d'origine naturelle ou humaine. L'endémie de choléra s'installe dans un nombre croissant de zones géographiques, démontrant l'échec des infrastructures socio-économiques et les difficultés à mettre en œuvre les mesures de lutte. Depuis 1991, près de 120 pays ont notifié des cas indigènes; près de la moitié d'entre eux en ont notifié pour au moins 5 des 8 dernières années.

## Vaccins candidats anticholériques

### (i) *Vaccin parentéral*

Jusqu'à une époque récente, les seuls vaccins disponibles étaient fabriqués à partir de germes entiers de *V. cholerae* inactivés par le phénol. Deux doses étaient administrées à 2 semaines d'intervalle. Malheureusement, la protection conférée par ces vaccins contre la déshydratation sévère n'est que d'environ 50 % et sa durée ne dépasse guère 6 mois. De plus ils n'empêchent pas la transmission de l'agent infectieux.

Comme, d'une part, les normes de l'OMS pour la production et le contrôle des vaccins anticholériques parentéraux à base de germes entiers pourraient ne plus être de mise pour la production et le contrôle de la nouvelle génération de vaccins et que, d'autre part, ce vaccin n'est plus recommandé pour une utilisation générale en santé publique, bien que certains pays continuent à le produire, le Comité OMS d'experts de la standardisation biologique a décidé d'abroger ces normes en 1999. Il n'y a pas actuellement de méthode acceptée au niveau international pour mesurer l'activité des nouveaux vaccins et garantir qu'ils suscitent bien une immunité protectrice dans la population ciblée.

---

(ii) *Vaccins oraux*

**Le vaccin WC/rBS inactivé**

Un vaccin constitué de germes entiers tués de *V. cholerae* O1 associés à une sous-unité B recombinante de la toxine cholérique (WC/rBS) a été commercialisé depuis le début des années 90. Administré oralement en suivant un protocole de 2 doses, ce vaccin a fait la preuve de son innocuité, même chez des femmes enceintes ou pendant l'allaitement. Au cours d'un essai sur le terrain au Bangladesh, l'administration de 3 doses a conféré une protection de 85 % et 50 % dans tous les groupes d'âge, même chez l'enfant de moins de 5 ans, lors des évaluations réalisées 6 mois et 3 ans plus tard respectivement. Chez l'enfant entre 2 et 5 ans, la protection diminue rapidement après les 6 premiers mois de suivi et disparaît complètement au cours de la troisième année suivant la vaccination. Dans un essai plus récent sur le terrain au Pérou sur des recrues de l'armée, 2 doses administrées à 1-2 semaines d'intervalle ont induit une protection initiale pour 86 % des sujets vaccinés. Il est important de noter que, dans ce cas, ces résultats ont été obtenus chez des individus jamais exposés à la maladie auparavant et appartenant presque exclusivement au groupe sanguin O. En moyenne, la protection conférée par le vaccin pendant au moins 3 ans se situe entre 50 % et 60 %. En fonction des études dose-réponse, la posologie recommandée est actuellement de 2 doses administrées à 10-14 jours d'intervalle.

Au cours des 3 mois suivant la vaccination, WC/rBS a une efficacité d'environ 60 % contre *E. coli* entérotoxigène (ETEC) et, en 1995, on a inclus cet agent pathogène dans ses indications. Aucune donnée n'est disponible sur la vaccination simultanée par WC/rBS et d'autres vaccins. Cependant, il n'y a, en théorie, aucun risque interdisant une administration simultanée.

De légers troubles gastro-intestinaux occasionnels sont les seuls effets indésirables qu'on ait rapportés. Mis à part une éventuelle hypersensibilité à l'un des composants, ce vaccin n'a donc aucune contre-indication. Il est bien toléré chez les personnes séropositives pour le VIH. WC/rBS est actuellement homologué en Argentine, Guatemala, El Salvador, Estonie, Honduras, Madagascar, Nicaragua, Norvège, Pérou et Suède.

Grâce à des transferts de technologie, une version simplifiée du vaccin à germes entiers tués (sans la sous-unité B) a été localement produite, testée et homologuée au Vietnam. L'administration orale de 2 doses a donné une protection de 66 % au cours d'une flambée locale de choléra survenue 8-10 mois après la vaccination. Il est important de noter que l'efficacité protectrice a été de 68 % pour les enfants âgés de 1-5 ans au cours de cette même flambée. Dans une région d'endémie du Vietnam, on teste depuis 1997 un vaccin bivalent de deuxième génération, renfermant le sérotype O139 en plus du groupe O1, dans le cadre d'un essai d'efficacité de grande ampleur, randomisé, contre placebo et en double aveugle.

---

## Le vaccin CVD 103-HgR vivant atténué

On dispose depuis 1994 d'un vaccin anticholérique oral vivant atténué, renfermant la souche classique *V. cholerae* CVD 103-HgR obtenue par manipulation génétique. Des essais complets dans un certain nombre de pays d'Afrique, d'Amérique latine et d'Asie ont établi l'innocuité et l'immunogénicité d'une dose unique, même chez des sujets infectés par le VIH. Les épreuves virulentes effectuées sur des volontaires ont démontré que l'effet protecteur s'exerçait dès le septième jour après la vaccination. Ce vaccin confère un niveau élevé de protection (>90 %) contre le choléra modéré à sévère induit lors d'épreuves virulentes avec les biovars El Tor ou classique de *V. cholerae* O1. L'effet protecteur général contre le choléra El Tor, quelle qu'en soit la gravité (donc en incluant les cas bénins) est de 80 %.

Comme pour le vaccin WC/rBS, on a obtenu chez les sujets du groupe sanguin O le même taux de séroconversion que pour les autres sujets vaccinés. Cependant, dans certains essais cliniques du CVD 103-HgR, la moyenne géométrique du titre obtenu chez les sujets du groupe O était significativement plus élevée que pour les autres. La protection dure au moins 6 mois, mais on ne dispose pas pour l'instant de données pour une période plus longue.

Dans un essai randomisé contre placebo sur le terrain en Indonésie, une dose unique de CVD 103-HgR a conféré une protection de 60 % au cours des 6 mois suivant la vaccination, mais de 24 % seulement pour la première année. Le nombre très faible de cas observés au cours de la première année (en comparaison du nombre attendu dans la zone de l'essai) rend imprécise l'estimation de la protection. L'administration d'une dose unique de CVD 103-HgR n'a pas conféré de protection significative à long terme au cours des 4 années d'observation.

On n'a pas encore établi si ce vaccin conférerait une protection aux enfants de moins de 2 ans, bien qu'il ait été démontré qu'il est bien toléré et immunogène chez les nourrissons dès l'âge de 3 mois. Comme pour le vaccin WC/rBS, on ne s'attend pas à ce que le CVD 103-HgR assure une protection contre *V. cholerae* O139. On n'a pas observé d'interférence entre le CVD 103-HgR et le vaccin vivant oral Ty21a contre la typhoïde lorsque les deux ont été administrés en association.

Mis à part des diarrhées passagères bénignes chez environ 2 % des sujets vaccinés et quelques cas de nausées et de crampes abdominales, aucun effet indésirable n'a été signalé. Il n'y a pas de contre-indications à l'utilisation du vaccin CVD 103-HgR, sauf hypersensibilité éventuelle à l'un des composants.

Comme aucune étude contrôlée n'a encore été réalisée sur les femmes enceintes, on ne doit les vacciner avec le CVD 103-HgR que si elles courent un risque élevé de contracter le choléra et si l'on ne dispose pas de traitements ou du vaccin anticholérique inactivé.

Le vaccin est actuellement homologué en Argentine, Canada, Colombie, Finlande, Guatemala, Pérou, Philippines, Sri Lanka, Suisse et Venezuela.



---

## Position de l'OMS sur les vaccins anticholériques

Les deux vaccins, WC/rBS et CVD 103-HgR, ont fait la preuve de leur innocuité et de l'absence d'effets indésirables importants. Comparés à l'ancien vaccin parentéral, ils assurent une protection meilleure et plus longue contre le choléra. Toutefois, l'insuffisance de la protection chez l'enfant de moins de 2 ans exclut leur utilisation dans les programmes nationaux de vaccination infantile.

La protection des populations à risque dans les zones d'endémie constitue la principale indication de la vaccination anticholérique. Pour des raisons de coût et d'efficacité, elle ne sera envisagée que dans un cadre préventif et non en réaction à l'apparition d'une flambée épidémique pour tenter de la maîtriser. Elle devra s'accompagner en outre des autres mesures de prévention et de lutte préconisées actuellement par l'OMS. Il convient de vacciner les populations à haut risque en situation d'urgence, comme les réfugiés placés dans des camps plus ou moins organisés ou les habitants des bidonvilles.

Il convient de procéder à des études d'intervention pour établir le rôle que la vaccination anticholérique peut jouer dans les programmes de lutte. En raison de sa faible efficacité et de la brièveté de la protection conférée, l'usage de l'ancien vaccin parentéral n'est pas recommandé.

Parmi les vaccins anticholériques de nouvelle génération, seul le vaccin WC/rBS a donné une preuve convaincante de sa capacité à assurer une protection sur le terrain. C'est ce vaccin qui sera donc envisagé pour les populations que l'on estime exposées à un risque imminent d'épidémie de choléra. Néanmoins, il y a des cas où les perturbations entraînées par ces épidémies rendent difficile la mise en place de la logistique nécessaire pour administrer 2 doses à plus de 1 semaine d'intervalle. On pourra alors recommander l'utilisation du CVD 103-HgR lorsque celui-ci aura fait la preuve de son efficacité en zone d'endémie.

Pour les voyageurs se rendant dans des régions à haut risque, on peut aussi bien recommander le WC/rBS que le CVD 103-HgR. Lorsqu'il est important de protéger rapidement le sujet, on préférera le vaccin CVD 103-HgR dans la mesure où la protection est déjà acquise 7 jours après l'administration d'une seule dose. La vaccination par le WC/rBS requiert en effet 2 doses séparées par un intervalle d'au moins 1 semaine et le sujet n'est protégé que 1 semaine après l'administration de la deuxième dose.

Les vaccins anticholériques actuellement disponibles représentent des progrès encourageants, mais de nouvelles améliorations sont indispensables pour assurer une protection contre la gamme complète des souches épidémiques de *V. cholerae* pour ceux qui en ont le plus besoin.

Le présent chapitre a été tout d'abord publié dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire sous forme d'une note d'information de l'OMS avec le titre suivant : Vaccins anticholériques. Note d'information de l'OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2001, 76 : 117-124.

---

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Tué ou vivant atténué
Nombre de doses	Deux, à 10 ou 14 jours d'intervalle (vaccin oral tué); une dose (vaccin oral vivant)
Calendrier	En fonction des circonstances pour les groupes à haut risque
Rappels	Aucun
Contre-indications	Hypersensibilité à la dose précédente
Réactions indésirables	Réactions locales et générales bénignes
Précautions particulières	Pas d'antibiotiques entre la semaine précédant et la semaine suivant l'administration du vaccin (vaccin vivant). Éviter de donner du proguanil entre la semaine précédant et la semaine suivant la vaccination (vaccin vivant)  Prendre beaucoup de précautions en ce qui concerne l'alimentation, l'eau et l'hygiène

## Bibliographie de base

Cholera, 2000. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2001, 31(76): 233-239, ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/2001/wer7631.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2001/wer7631.pdf)

Mise au point de vaccins contre le choléra et la diarrhée à *Escherichia coli* entérotoxigène : memorandum d'une réunion de l'OMS. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, 68(5) : 549-559 (1990) ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1990/Vol68-No5/bulletin\\_1990\\_68\(5\)\\_549-559.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1990/Vol68-No5/bulletin_1990_68(5)_549-559.pdf)

Diarrhée épidémique due à *V cholerae* non 01. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1993, 68 : 141-148 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO\\_WER\\_1993/WER1993\\_68\\_141-148%20\(N°20\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_1993/WER1993_68_141-148%20(N°20).pdf)

Lagos R, San Martin O, Wasserman SS, et al. Palatability, reactogenicity and immunogenicity of engineered live oral cholera vaccine, CVD 103-HgR in Chilean infants and toddlers. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1999, 18:624-630.

Legros D, Paquet C, Perea W, et al. Mass vaccination with a two-dose oral cholera vaccine in a refugee camp. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1999, 77:837-842 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1999/Vol77-No10/bulletin\\_1999\\_77\(10\)\\_837-842.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1999/Vol77-No10/bulletin_1999_77(10)_837-842.pdf)

*Potential use of oral cholera vaccines in emergency settings. Report of a WHO meeting 12-15 mai 1999.* Genève, 1999 (document non publié WHO/CDS/CSR/EDC/99.4) ; peut être obtenu auprès des Maladies transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Ramamurthy T, Garg S, Sharma R, Bhattacharya SK, et al. Emergence of novel strain of *Vibrio cholerae* with epidemic potential in southern and eastern India. *Lancet*, 1993, 341:703-704.

---

Sanchez JL, Vasquez B, Begue RE, Meza R, Castellares G, Cabezas C, Watts DM et al. Protective efficacy of oral whole-cell/recombinant-B-subunit cholera vaccine in Peruvian military recruits. *Lancet*, 1994, 344:1273-1276.

Siddique AK, Baqui AH, Eusof A, et al. Survival of classic cholera in Bangladesh. *Lancet*, 1991, 337:1125-1127.

Trach DD, Clemens JD, Ke NT, et al. Field trial of a locally produced, killed, oral cholera vaccine in Viet Nam. *Lancet*, 1997, 349:231-235.

---

# Vaccin antidiphtérique (anatoxine)

## Stratégies de santé publique

La diphtérie est une infection bactérienne due à *Corynebacterium diphtheriae* et transmise de personne à personne par contact physique ou respiratoire étroit. Cette affection peut entraîner une atteinte rhinopharyngée susceptible de provoquer des difficultés respiratoires et de conduire à la mort. La diphtérie a été longtemps une maladie épidémique cyclique, mais la vaccination ayant augmenté la proportion de sujets immunisés dans tous les pays, les épidémies ont cédé la place à des cas sporadiques ou à des flambées intermittentes peu intenses. Cette évolution s'est produite au cours des années 1940 et 1950 dans la plupart des pays industrialisés, parallèlement à l'accroissement de la vaccination par le vaccin DTCoq, et la diphtérie n'a alors plus été considérée comme une menace mortelle pour les enfants. Les pays tropicaux sont probablement davantage exposés aux formes cutanées qu'aux flambées de diphtérie qui, sous des climats plus tempérés, se traduisent plutôt par une infection rhinopharyngée.

Les importantes épidémies de diphtérie qui se sont récemment produites dans plusieurs pays d'Europe de l'Est ont suscité un regain d'attention pour cette maladie. Elles soulignent la nécessité de la combattre en prenant cinq grands types de mesures :

- une surveillance appropriée;
- une large couverture des groupes d'âge appropriés par la vaccination systématique;
- un diagnostic rapide, une bonne prise en charge des malades et des réserves suffisantes d'antibiotiques et d'antitoxine;
- une investigation rapide des cas et la prise en charge des contacts rapprochés;
- la lutte contre les flambées épidémiques.

## Point de vue de l'OMS

Chaque pays doit avoir pour priorité de faire en sorte que les trois premières doses de vaccin DTCoq prévues par le calendrier de vaccination soient administrées à 90 % le plus tôt possible. Le DTCoq représente l'élément de base des vaccins de l'enfant. Depuis 1990, la couverture obtenue au niveau mondial avec ce vaccin triple n'est que d'environ 80 %.

---

Lorsque les moyens le permettent, il faudrait administrer des doses supplémentaires de DTCoq après la primo vaccination. Toutefois, c'est à chaque programme national qu'il incombe de déterminer dans quelle mesure et à quel moment ces rappels complémentaires sont à effectuer.

Dans les pays où la coqueluche ne pose plus de problème de santé publique, on peut utiliser le vaccin bivalent sous sa forme pédiatrique (DT) pour effectuer des rappels chez les enfants d'âge préscolaire. La forme destinée à l'adulte (anatoxine) est à utiliser pour les rappels chez les enfants âgés de sept ans ou plus ainsi que chez les adolescents et les adultes. Les trois calendriers de vaccination suivants sont largement utilisés pour le DTCoq :

- en trois doses : les trois premières doses de DTCoq sont administrées au cours de la première année de vie;
- en quatre doses : une première série de trois doses renforcée par un rappel est généralement administrée vers la deuxième ou la troisième année de vie;
- en cinq doses : une première série de trois doses renforcée par un premier rappel au cours de la deuxième année, puis par un second rappel administré avant l'entrée à l'école à l'âge de quatre à six ans.

### Points particuliers

**Présentation du vaccin :** Le vaccin triple est généralement administré aux enfants d'âge préscolaire pour la primo vaccination et les rappels, le vaccin bivalent étant également utilisé pour les rappels chez ces mêmes enfants sous sa forme pédiatrique (vaccin DT). A partir de l'âge de sept ans, c'est la forme destinée à l'adulte (anatoxine) qui est utilisée, avec une teneur en anatoxine diphtérique égale à environ un dixième de celle de la forme pédiatrique. Le recours à l'anatoxine pour la vaccination à partir de sept ans est motivé par le fait que les sujets peuvent avoir contracté une infection infraclinique par *Corynebacterium diphtheriae* toxigène ou avoir été vaccinés au cours de leur première enfance, ce qui les rend plus sensibles à la composante diphtérique du vaccin. L'anatoxine diphtérique entre également dans la composition du vaccin pentavalent DTCoq-VHB-Hib.

**Flambées épidémiques :** La charge que la diphtérie fait peser sur les services de santé publique est faible dans la plupart des pays en développement, la plupart des enfants ayant acquis une immunité par suite d'infections infracliniques ou cutanées. Des flambées de diphtérie ont été récemment observées dans les nouveaux Etats indépendants de l'ancienne Union soviétique, en Algérie, en Chine, en Iraq, en Jordanie, au Lesotho, en Mongolie, en République populaire démocratique du Laos, en République arabe du Yémen, au Soudan et en Thaïlande, ce qui montre l'importance de la vaccination des enfants dans tous les pays. A la lumière de ces flambées récentes qui ont frappé des adultes, on voit qu'il est nécessaire d'assurer le maintien de l'immunité contre la maladie tout au long de la vie, ce à quoi on n'est pas encore tout à fait parvenu dans nombre de pays.

**Rappels :** Il est recommandé d'effectuer systématiquement des rappels tous les dix ans pour assurer le maintien de cette immunité.

---

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Anatoxine dans le DTCoq, le DT ou encore anatoxine seule
Nombre de doses	Au moins les trois premières doses par voie intramusculaire
Calendrier	A l'âge de 6, 10 et 14 semaines*
Rappels	DTCoq entre 18 mois et 4 ans**; anatoxine tous les 10 ans
Contre-indications	Réactions anaphylactiques à la dose précédente
Réactions indésirables	Les réactions locales ou générales bénignes sont courantes
Précautions particulières	Réduction de la teneur en composante diphtérique (anatoxine seule à la place du vaccin DT) à partir de sept ans.

\* La date des trois premières doses varie très sensiblement selon les différents calendriers nationaux.

\*\* L'OMS recommande que, lorsque les moyens le permettent, une dose supplémentaire de DTCoq soit administrée environ un an après la primo vaccination. Toutefois, c'est à chaque programme national qu'il incombe de déterminer s'il est nécessaire de procéder à des rappels supplémentaires de DTCoq, de DT ou d'anatoxine seule.

## Bibliographie de base

Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1996, 45(RR-12):1-35.

Programme élargi de Vaccination dans la Région européenne de l'OMS. Diphtérie. Manuel pour la prise en charge de la lutte contre la diphtérie dans la Région de l'Europe. 1994, ICP/EPI 038 (B).

*Les bases immunologiques de la vaccination. Module 2: La diphtérie.* Genève, 1993 (document non publié WHO/EPI/GEN/93.12F) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-ibi-f/mod2\\_f.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-ibi-f/mod2_f.pdf)

Programme élargi de Vaccination. Mise à jour : Epidémie de diphtérie dans les nouveaux Etats indépendants d'ex-URSS, janvier 1995-mars 1996. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1996, 71 : 245-250, et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/1996/wer7133.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/1996/wer7133.pdf).

Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko P. Resurgence of diphtheria. *European Journal of Epidemiology*, 1995, 11: 95-105.

Galazka AM, Robertson SE. Diphtheria: Changing patterns in the developing world and the industrialized world. *European Journal of Epidemiology*, 1995, 11:107-117.

Galazka AM. The changing epidemiology of diphtheria in the vaccine era. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181 (Suppl. 1):S2-9.

---

# Vaccin *Haemophilus influenzae* type b

## Résumé et conclusions

Partout où des études approfondies ont été réalisées, il a été montré que *Haemophilus influenzae* type b (Hib) est une cause importante de méningite, et une cause majeure de pneumopathie bactérienne, chez l'enfant. Bien qu'on ne dispose que de peu de données d'incidence dans la population pour la plupart des pays d'Asie et des Etats nouvellement indépendants, on estime qu'à l'échelle mondiale Hib provoque chaque année au moins 3 millions de cas graves et des centaines de milliers de décès. Les manifestations les plus importantes, la pneumopathie et la méningite, s'observent principalement chez l'enfant de moins de 5 ans, et en particulier le nourrisson. Il existe actuellement sur le marché plusieurs vaccins anti-Hib, tous des vaccins conjugués, qui ont fait la preuve de leur efficacité protectrice chez les jeunes enfants. Les vaccins anti-Hib sont actuellement utilisés dans les programmes de routine de vaccination de l'enfant dans plus de 20 pays dont le Canada, les Etats-Unis d'Amérique, l'Australie, la Nouvelle-Zélande et de nombreux pays d'Europe occidentale; ils se sont montrés hautement efficaces et pratiquement dépourvus d'effets indésirables graves. De même, les excellents résultats des essais ou de l'introduction à l'échelle nationale obtenus au Chili, en Uruguay et en Gambie montrent que les vaccins conjugués anti-Hib sont efficaces dans un contexte de pays en développement. Comme ces vaccins réduisent de façon significative le portage nasopharyngé, la vaccination anti-Hib permet d'obtenir une protection collective.

Etant donné l'efficacité et l'innocuité démontrées des vaccins conjugués anti-Hib, ces vaccins devront être inclus, en fonction des capacités et des priorités nationales, dans les programmes de routine de vaccination des nourrissons. Dans les régions où le poids de la morbidité due à Hib est mal connu, il faudra s'efforcer d'évaluer l'ampleur de ce problème.

## Impact sur la santé publique

On estime que *H. influenzae* de type b (Hib) provoque au moins 3 millions de cas de maladie grave et 400 000 à 700 000 décès chaque année chez les jeunes enfants. Rare chez les nourrissons de moins de 3 mois et chez les enfants de plus de 6 ans, la maladie frappe principalement les enfants de 4 à 18 mois. Tant dans les pays développés que dans les pays en développement, *H. influenzae* type b est la cause dominante de la méningite bactérienne non épidémique dans ce groupe d'âge, fréquemment associée à des séquelles neurologiques graves malgré une antibiothérapie suffisante et entreprise à temps. Dans les pays développés, la méningite représente la majorité des cas de maladie invasive à Hib, alors que dans les pays en développement,

---

ce sont les infections respiratoires aiguës, particulièrement les 2 à 3 millions de cas annuels de pneumopathie à Hib, qui constituent le poids principal de la maladie. Parmi les autres manifestations importantes, mais moins fréquentes, figurent l'épiglottite, l'ostéomyélite, l'arthrite septique et la septicémie.

Après l'introduction des vaccins conjugués anti-Hib dans les programmes de routine de vaccination de l'enfant dans les années 90, les pathologies à Hib ont considérablement diminué en Europe occidentale, au Canada, aux Etats-Unis, en Australie et en Nouvelle-Zélande.

### **L'agent pathogène**

*H. influenzae* est une bactérie à Gram négatif. L'infection grave est habituellement provoquée par des souches possédant une capsule polyosidique. Parmi les 6 types capsulaires, le type b (Hib) provoque la quasi-totalité des infections généralisées. Ce polyoside est un polymère du D-ribose-ribitol-phosphate (PRP) et constitue un facteur de virulence essentiel. Jusqu'à 15 % des enfants, dans les populations non immunes, peuvent héberger Hib dans le nasopharynx. Toutefois, seule une partie des personnes qui hébergent la bactérie feront une maladie clinique. La transmission de Hib se fait par les gouttelettes émises par les personnes colonisées et, par conséquent, les porteurs asymptomatiques contribuent largement à sa dissémination. Les souches non capsulées, plus fréquemment isolées des sécrétions nasopharyngées, sont principalement associées à des infections des muqueuses comme la bronchite et l'otite.

Les laboratoires bien équipés pour les analyses de microbiologie clinique possèdent les moyens de cultiver Hib avec fiabilité et d'identifier le polyoside capsulaire par des techniques immunologiques, mais ces moyens ne sont pas partout facilement accessibles.

### **Réponse immunitaire**

Chez l'enfant plus âgé et l'adulte, le polyoside de Hib induit la production d'anticorps bactéricides. Cependant, il ne produit pas régulièrement des taux protecteurs d'anticorps chez les enfants de moins de 18 mois. De plus, il n'induit pas de mémoire immunologique et, par conséquent, l'exposition ultérieure n'entraîne pas de réponse de type rappel. C'est pourquoi on a mis au point une nouvelle génération de vaccins en conjuguant un antigène protéique dépendant des cellules T au polyoside de Hib. Ces vaccins conjugués anti-Hib induisent non seulement des anticorps circulants protecteurs et une mémoire immunologique chez le nourrisson, mais entraînent également une diminution de la colonisation nasopharyngée, et permettent ainsi d'obtenir un effet de protection collective en réduisant la transmission de l'agent pathogène.



---

## L'utilisation de vaccins dans la lutte contre les pathologies à Hib

Les pathologies à Hib, essentiellement la méningite et la pneumopathie chez le jeune enfant, constituent un important problème de santé publique dans les pays développés comme dans les pays en développement. Dans les pays développés, la méningite est la manifestation la plus importante, tandis que dans les pays en développement les pneumopathies sont plus fréquentes. Cependant, en raison des difficultés liées au diagnostic étiologique, en particulier dans les pneumopathies, le poids réel de la morbidité due à Hib ne peut être évalué que par la réduction de l'incidence des pneumopathies et des méningites à la suite de la vaccination. Les antibiotiques sont indispensables pour le traitement, mais ne jouent qu'un rôle mineur dans la lutte, et l'apparition d'une résistance bactérienne à certains des antibiotiques les plus efficaces souligne la nécessité de la prévention. Les vaccins sont le seul outil de santé publique dont on dispose pour la prévention de la grande majorité des pathologies dues à Hib.

L'innocuité, l'efficacité et l'utilité des vaccins conjugués anti-Hib sont clairement démontrées dans les pays développés, où l'on a observé une baisse rapide de l'incidence de la maladie dans tous les pays où ils sont utilisés en routine dans les programmes de vaccination de l'enfant. De plus, plusieurs études montrent la remarquable efficacité des vaccins contre les infections invasives dans les régions de forte incidence et les pays en développement, notamment dans une population d'Indiens d'Amérique aux Etats-Unis, au Chili et en Gambie. Dans l'essai réalisé en Gambie, les nourrissons vaccinés ont été protégés contre la pneumopathie à Hib confirmée au laboratoire, et l'incidence des pneumopathies objectivées par radiographie a diminué d'environ 20 %.

Une série d'analyses coût/bénéfice réalisées dans des pays industrialisés a souligné l'intérêt de la vaccination de routine contre les pathologies à Hib. Il serait possible d'empêcher un nombre de cas beaucoup plus important dans les pays en développement, où la morbidité et la mortalité dues à Hib sont considérablement plus élevées. Une évaluation de la situation dans des pays représentatifs de la plupart des régions a récemment été réalisée par l'Initiative sur les vaccins de l'enfance. Cette étude a montré que l'inclusion du vaccin anti-Hib dans les calendriers vaccinaux de ces pays peut être rentable, même dans les couches les plus défavorisées.

### Vaccins conjugués anti-*Haemophilus influenzae* type b (vaccins anti-Hib)

Les vaccins actuellement sur le marché sont constitués du polyside de Hib conjugué à une protéine porteuse comme l'anatoxine diphtérique (PRP-D), une protéine apparentée à l'anatoxine diphtérique (PRP-HbOC), l'anatoxine tétanique (PRP-T) ou une protéine de membrane externe de méningocoque (PRP-OMP). La conjugaison du PRP à la protéine induit vis-à-vis du polyside de Hib une réponse immunitaire dépendant des cellules T. Les vaccins conjugués diffèrent les uns des autres par leur protéine porteuse, la méthode de conjugaison chimique et la taille du polyside, ce qui leur confère des propriétés immunologiques assez différentes.

Le vaccin est habituellement administré dans la petite enfance sous forme de doses répétées en même temps que le vaccin antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC) et d'autres vaccins figurant dans les programmes nationaux

---

de vaccination de l'enfant. La plupart des pays recommandent une dose de rappel à l'âge de 12-18 mois, mais ce n'est pas toujours nécessaire, en particulier dans les pays en développement où la plupart des cas de maladie à Hib surviennent chez des enfants plus jeunes. Chez l'adulte et l'enfant de plus de 18 mois, une dose unique suffit pour induire l'immunité.

Tous les vaccins conjugués anti-Hib sont administrés par voie intramusculaire. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté, et on ne connaît aucune contre-indication, sauf l'hypersensibilité aux constituants du vaccin. Le vaccin anti-Hib peut être administré sans danger avec un autre vaccin du PEV ou des programmes nationaux correspondants de vaccination de l'enfant, ainsi qu'avec les vaccins antipneumococcique et antiméningococcique.

### **Position de l'OMS sur les vaccins anti-Hib**

Les vaccins conjugués anti-Hib disponibles dans le commerce sont tous de qualité reconnue. Ils sont indiqués pour la protection des enfants de moins de 5 ans, en particulier les nourrissons. L'OMS encourage l'adoption de ces vaccins à l'échelle mondiale. Cependant, du fait des différences au niveau de l'épidémiologie, des priorités sanitaires et des possibilités économiques, les vaccins anti-Hib seront en pratique introduits plus ou moins rapidement dans les programmes nationaux de vaccination. L'introduction est particulièrement encouragée dans les pays ayant la plus forte charge de morbidité due à *H. influenzae* type b.

L'efficacité et l'utilité des vaccins conjugués anti-Hib ont été clairement démontrées dans les pays développés, où une baisse rapide de l'incidence des pathologies à Hib a été documentée dans tous les pays qui utilisent ces vaccins en routine. Plusieurs études démontrent également leur efficacité dans les pays en développement et là où l'incidence de la maladie est élevée.

Trois des 4 vaccins conjugués anti-Hib actuellement sur le marché (PRP-HbOC, PRP-OMP, PRP-T) se sont révélés d'une efficacité comparable chez le nourrisson, à condition qu'une série complète de primo vaccination soit administrée. De plus, ces vaccins peuvent être facilement adaptés au calendrier de routine des programmes nationaux de vaccination. L'un des vaccins (PRP-D) est moins efficace chez l'enfant de moins de 18 mois, et de nombreux pays ne lui accordent pas de brevet pour la vaccination du nourrisson. Tous les vaccins conjugués ont un excellent dossier de sécurité et, selon les essais réalisés, n'interfèrent pas de façon notable avec l'immunogénicité des vaccins administrés simultanément.

Malheureusement, dans de vastes régions d'Asie et dans les Etats nouvellement indépendants, on manque largement de données sur l'importance des pathologies à Hib et, jusqu'à présent, aucun pays d'Asie n'a adopté le vaccin anti-Hib dans son programme de vaccination de routine. Il est nécessaire, dans ces régions, de recueillir les données de nouvelles études de surveillance afin d'aider les planificateurs de santé publique. Un protocole parrainé par l'OMS destiné à évaluer la charge de morbidité due à *H. influenzae* type b peut être obtenu sur demande. Toutefois, l'absence de techniques simples, rapides et fiables de diagnostic étiologique des pneumopathies est un obstacle aux recherches futures.

---

Lors de l'introduction du vaccin dans les pays en développement, d'autres questions devront être examinées, notamment l'association avec d'autres antigènes comme le DTC de fabrication locale, et peut-être avec les vaccins antipneumococcique et/ou antiméningococcique. Il faudra également se pencher sur la question de la formulation la plus appropriée, y compris en flacons multidoses, et sur les avantages respectifs des préparations liquides et lyophilisées.

La dernière publication de cet article remonte à une note de synthèse de l'OMS parue dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire : Position de l'OMS sur les vaccins conjugués anti-*Haemophilus influenzae* type b. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 1998, 73 : 64-68. Egalement disponible sur Internet à l'adresse suivante : <http://www.who.int/wer/pdf/1998/wer7310.pdf>.

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Conjugué
Nombre de doses	La primovaccination comporte deux ou trois doses (selon le fabricant)
Calendrier	A 6, 10 et 14 semaines pour les trois doses de la primovaccination (selon le fabricant)
Rappels	Aucun
Contre-indications	Hypersensibilité à la dose précédente
Réactions indésirables	Réaction locale bénigne
Précautions particulières	Aucune

## Références de base

*Vaccination contre Haemophilus influenzae type B – Introduire le vaccin conjugué contre Haemophilus influenzae type B (Hib) dans les services nationaux de vaccination (aide-mémoire)*. Genève, 2001 (document non publié WHO/V&B/01.29F) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www645.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www645.pdf)

Eskola J, Peltola H, Takala AK, et al. *Efficacy of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy*. New England Journal of Medicine, 1987, 317:717-722.

*Estimating the local burden of Hib disease preventable by vaccination: a rapid assessment tool*. Genève, 2001 (document non publié WHO/V&B/01.27) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www625.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www625.pdf)

*Estimating the potential cost-effectiveness of using Hib vaccine. Field test version 1*. Genève, 2001 (document non publié WHO/V&B/01.36) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www.654.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www.654.pdf)

---

*Expert review of a tool for rapidly assessing Hib disease burden.* Genève, 2001 (document non publié WHO/V&B/01.25) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www604.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www604.pdf)

*Introduction du vaccin anti-Haemophilus influenzae type b dans les programmes de vaccination.* Principes directeurs pour la gestion et informations à l'intention des agents de santé et des parents. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 2000 (document non publié WHO/V&B/00.05F) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www674.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www674.pdf)

Mulholland EK, Hilton S, Adegbola R, et al. *Randomized trial of Haemophilus influenzae type b tetanus protein conjugate vaccine for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants.* Lancet, 1997, 349:1191-1197.

---

# Vaccin anti-hépatite A

## Résumé et conclusions

L'hépatite A est une infection aiguë du foie, qui évolue en général spontanément vers la guérison et qui est provoquée par le virus de l'hépatite A (HAV). La transmission du HAV d'une personne à l'autre est principalement féco-orale. L'incidence de l'hépatite A est en étroite relation avec le développement socio-économique et les études séro-épidémiologiques montrent que la prévalence des anti-corps anti-HAV varie de 15 % à près de 100 % dans les différentes régions du monde. On estime à 1,5 million le nombre de cas cliniques d'hépatite A survenant chaque année. Chez le jeune enfant, l'infection à HAV reste en général asymptomatique mais elle devient couramment symptomatique chez l'adulte. Elle induit une immunité à vie. Dans les régions de faible endémicité, l'hépatite A se manifeste habituellement par des cas isolés dans des groupes à haut risque ou par des flambées impliquant un petit nombre de personnes. Dans les zones de forte endémicité, la plupart des habitants contractent l'infection dans l'enfance et elle reste asymptomatique; il est alors rare d'observer des cas cliniques d'hépatite A. La maladie se retrouve plus fréquemment chez les adultes dans les pays d'endémicité faible ou moyenne et elle peut alors représenter une charge importante du point de vue médical et économique.

On dispose actuellement au niveau international de 4 vaccins anti-HAV inactivés. Sûrs et efficaces, ils confèrent une protection de longue durée, mais aucun n'est homologué pour les enfants de <1 an.

Il convient d'examiner avec attention les résultats des études épidémiologiques, ainsi que les coûts et les avantages, avant de décider d'une politique nationale en matière de vaccination contre l'hépatite A. Au cours de ce processus décisionnel, on comparera les répercussions de l'hépatite A sur la santé publique par rapport à d'autres maladies à prévention vaccinale, dont l'hépatite B, les infections à *Haemophilus influenzae* type b, la rubéole et la fièvre jaune. Dans les pays de forte endémicité, quasiment tous les habitants contractent dès l'enfance l'infection qui reste alors asymptomatique et représente une prévention efficace de l'hépatite A clinique chez l'adolescent et l'adulte. Les programmes de vaccination à grande échelle ne sont donc pas recommandés dans ces pays.

Dans les pays d'endémicité moyenne, où une proportion relativement grande de la population adulte est sensible au HAV et où l'hépatite A représente un fardeau important pour la santé publique, la vaccination des enfants à grande échelle pourra être envisagée, en complément de l'éducation sanitaire et d'une amélioration des systèmes d'assainissement.

---

Dans les régions de faible endémicité, la vaccination contre l'hépatite A est indiquée pour les personnes exposées à un risque accru de contracter l'infection, par exemple celles qui se rendent dans les zones de forte ou moyenne endémicité.

### **Considérations de santé publique**

L'hépatite A est une infection aiguë du foie, qui évolue en général spontanément vers la guérison et qui est provoquée par un virus, le HAV. Présent dans le monde entier, il est responsable d'environ 1,5 million de cas cliniques d'hépatite chaque année. L'être humain est le seul réservoir. La transmission, principalement par voie féco-orale, est en étroite relation avec des conditions sanitaires médiocres. Les modalités les plus courantes de cette transmission comprennent le contact rapproché avec une personne infectée et l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés. Le virus est excrété dans les fèces, que l'infection soit asymptomatique ou non. Dans des conditions favorables, le HAV peut survivre dans l'environnement pendant des mois. Il arrive qu'il soit transmis par le sang, mais c'est beaucoup moins courant.

L'incubation dure en moyenne 28 jours, mais peut aller de 15 à 50 jours. Il est possible de déceler le virus dans le sang et les fèces environ 10-12 jours après la contamination. Les patients sont les plus contagieux pendant les 2-3 semaines précédant l'apparition des symptômes et la semaine qui suit.

L'organisme produit des anti-corps anti-HAV en réaction à l'infection et l'on peut utiliser la séroprévalence comme indicateur de la transmission virale dans une communauté. C'est dans les pays nordiques que l'on trouve la séroprévalence la plus basse (environ 15 %). Dans les autres régions d'Europe, en Australie, aux Etats-Unis et au Japon, la proportion d'adultes chez lesquels on décèle des anti-corps atteint 40 %-70 %. Pratiquement tous les adultes vivant dans les pays en développement ont une sérologie établissant des antécédents d'infection.

Il y a une corrélation directe entre l'âge et le risque de développer une forme symptomatique de la maladie à la suite de l'infection par le HAV. Chez les enfants de <6 ans, elle reste en général asymptomatique: seuls 10 % d'entre eux développent un ictère. Chez l'enfant plus âgé et l'adulte, l'infection évolue vers la forme clinique et l'ictère survient dans plus de 70 % des cas. Les régions de forte endémicité du HAV se caractérisent donc par une prédominance des infections asymptomatiques de l'enfance et l'apparition occasionnelle seulement d'hépatite A clinique.

A des fins pratiques, on divise le monde en zones de faible, moyenne et forte endémicité, bien que l'endémicité puisse varier d'une région à l'autre dans un même pays. Dans les zones de faible endémicité, la maladie survient principalement chez les adolescents et les adultes appartenant à des groupes à haut risque (par ex. les homosexuels, les consommateurs de drogues par injection), les personnes se rendant dans des pays d'endémicité moyenne ou forte du HAV, et certains groupes de population (par ex. des communautés religieuses fermées). Il arrive que certains de ces groupes connaissent des flambées épidémiques périodiques d'hépatite A. Dans les régions de faible endémicité, des flambées occasionnelles surviennent à la suite d'une transmission par l'eau ou les aliments.

---

Dans les régions d'endémicité moyenne, la transmission se fait surtout d'une personne à l'autre, souvent avec des flambées épidémiques périodiques. Dans ces pays, de nombreuses personnes échappent à l'infection dans la prime enfance et l'exposition au virus a lieu plus tard, quand l'évolution vers la forme clinique est devenue plus fréquente. La plupart des cas s'observent alors à la fin de l'enfance ou au début de l'âge adulte. Dans les régions de forte endémicité, où le risque de contracter l'infection au cours de la vie dépasse 90 %, la plupart des infections surviennent dans la prime enfance, âge auquel elles restent asymptomatiques. On observe donc rarement l'hépatite A clinique dans ces pays.

Les pays en économie de transition passent graduellement d'une forte endémicité à une endémicité moyenne et il est probable que le problème de l'hépatite A clinique prendra de l'importance dans ces régions.

Bien que l'hépatite A évolue spontanément vers la guérison la plupart du temps et qu'elle soit rarement mortelle, elle peut représenter un fardeau économique important, notamment dans les pays où l'incidence est faible ou moyenne. Aux Etats-Unis, pays d'endémicité relativement faible, les calculs faits d'après des données de surveillance en 1989 montrent que les dépenses correspondant aux frais médicaux et aux journées de travail perdues se montaient approximativement à 200 millions de dollars US.

### **L'agent pathogène et la maladie**

Le HAV fait partie de la famille des *Picornaviridae* qui comprend à la fois les entérovirus et les rhinovirus de l'humain. C'est la seule espèce appartenant au genre hépatovirus. Il s'agit d'un virus non enveloppé (nu) de 27-28 nm de diamètre sans caractères morphologiques le distinguant des autres picornavirus. Quatre protéines structurales forment la capsid autour de l'ARN génomique. Les sites de neutralisation pour les anticorps anti-HAV se retrouvent surtout sur 2 de ces protéines. Bien qu'on ait identifié 6 génotypes, il ne semble pas y avoir de variation des sites de neutralisation décelable par la sérologie. Relativement stable à des valeurs faibles du pH et à température modérée, le HAV est inactivé par la chaleur (presque instantanément à 85°C), par le formol ou par le chlore.

Le HAV n'a pas d'effet cytopathogène par lui-même : les lésions de l'hépatocyte sont dues à la réponse immunitaire à médiation cellulaire.

Il est impossible de distinguer l'évolution clinique de l'hépatite A de celle d'autres hépatites virales aiguës. On trouve classiquement dans les symptômes la fièvre, un malaise général, de l'anorexie, des nausées, des troubles abdominaux, puis des urines foncées et l'ictère. La gravité de la maladie et la mortalité s'accroissent avec l'âge. La convalescence à la suite d'une hépatite A peut être longue et se caractérise par de la fatigue, des nausées et une perte d'appétit. On observe dans les complications des rechutes, l'hépatite choléstatique et l'hépatite fulminante. Cette dernière survient dans environ 0,01 % des cas cliniques et elle se caractérise par une dégradation rapide de la fonction hépatique et un taux très élevé de mortalité clinique. Le HAV ne donne pas d'infection chronique et on ne dispose actuellement d'aucun traitement antiviral spécifique.

---

Le diagnostic étiologique est posé par la mise en évidence d'anti-corps sériques, les IgM anti-HAV. Le dépistage des antigènes viraux dans les selles n'a qu'une valeur limitée pour le diagnostic en routine.

### **Réponse immunitaire protectrice**

Produits en réaction à l'infection, les anticorps persistent ensuite tout le reste de la vie. L'immunisation passive par des immunoglobulines sériques a permis de démontrer leur rôle protecteur. On ne connaît pas l'effet de l'immunité des muqueuses sur l'infection à HAV.

### **Raison d'être de la vaccination**

Bien que normalement cette maladie évolue spontanément vers la guérison sans laisser de séquelles graves et que le taux de mortalité clinique soit faible, les souffrances qu'elle entraîne peuvent être importantes. En outre, les frais médicaux directs et indirects, comprenant les mesures de lutte contre l'infection, peuvent représenter un fardeau économique considérable pour la société. Les analyses faites aux Etats-Unis sur les coûts et les avantages donnent à penser que les programmes de vaccination à grande échelle pourraient permettre à certaines communautés de réaliser des économies. Néanmoins, en fonction des dépenses liées à la maladie clinique et à la vaccination (vaccins et administration), les résultats peuvent varier dans une grande proportion d'un pays à l'autre.

A long terme, le développement socio-économique diminuera la transmission de l'hépatite A, notamment avec l'amélioration des systèmes d'assainissement et de l'éducation sanitaire. Malheureusement ce développement est lent dans certaines régions du monde. On ne dispose actuellement d'aucun médicament contre le HAV et il est improbable que l'on puisse un jour remplacer la vaccination par des traitements antiviraux. Il est possible d'administrer les immunoglobulines à titre de prophylaxie avant ou après l'exposition, par exemple peu avant d'entrer dans une zone d'endémie ou peu après une exposition probable au HAV. Cette immunisation passive ne donne toutefois qu'une protection de courte durée (3-5 mois) et elle est relativement onéreuse, si on la compare à l'immunité à long terme conférée par la vaccination.

On dispose désormais de plusieurs vaccins anti-hépatite A qui sont très efficaces et assurent une protection à long terme chez l'adulte et l'enfant à partir de l'âge de 1-2 ans. Dans les pays où l'hépatite A représente un problème de santé publique important, il est probable que la vaccination serait un moyen rentable de lutter contre cette affection.



---

## Vaccins anti-hépatite A

Les techniques de culture du HAV sur cellule ont permis d'obtenir des quantités suffisantes de virus pour produire les vaccins. Plusieurs vaccins, inactivés ou vivants atténués, ont été développés, mais seuls 4 d'entre eux sont disponibles actuellement au niveau international. Semblables du point de vue de l'efficacité et des effets secondaires, on les administre par voie parentérale en séries de 2 doses séparées par un intervalle de 6-18 mois. La concentration du vaccin, le calendrier de vaccination, l'âge pour lequel le produit est homologué, l'existence d'une forme pédiatrique et d'une forme adulte sont les éléments qui varient d'un fabricant à l'autre. Aucun vaccin n'est homologué pour les enfants de <1 an.

Trois des vaccins sont fabriqués à partir de HAV obtenus par propagation sur culture de fibroblastes humains. Après lyse des cellules et purification, la préparation virale est inactivée par le formol puis adsorbée sur de l'hydroxyde d'alumine. L'un de ces vaccins n'a pas de conservateur et l'on a eu recours au 2-phénoxyéthanol pour les 2 autres.

Le quatrième est fabriqué à partir de HAV purifié, extrait de culture de cellules diploïdes humaines infectées, et inactivé par le formol. Cette préparation est ensuite adsorbée sur des vésicules phospholipidiques de 150 nm de diamètre chargées d'hémagglutinines grippales et de neuramidase. On pense que ces virosomes ciblent directement les cellules se présentant avec des anticorps antigrippaux, ainsi que les macrophages, et qu'ils stimulent alors une prolifération rapide des lymphocytes B et T chez la majorité des sujets vaccinés.

Un vaccin associant le virus inactivé de l'hépatite A et un vaccin recombinant contre l'hépatite B a été homologué depuis 1996 dans plusieurs pays pour la vaccination des enfants de 1 an et plus. On administre 3 doses, la deuxième un mois après la première et la troisième 6 mois plus tard.

Les vaccins anti-hépatite A ont tous une grande immunogénicité. Pratiquement 100 % des adultes développent un titre protecteur d'anticorps dans le mois qui suit l'administration d'une seule dose de vaccin. On obtient des résultats similaires pour les enfants et les adolescents tant dans les pays développés que ceux en développement. On a déterminé l'efficacité protectrice du vaccin au moyen de 2 essais de grande ampleur. Dans un groupe de 40 000 enfants thaïlandais de 1-16 ans, elle était de 94 % (intervalle de confiance à 95 % : 82 %-99 %) après l'administration de 2 doses à 1 mois d'intervalle. Chez environ 1 000 enfants de 2-16 ans dans une communauté de forte endémicité aux Etats-Unis, l'efficacité d'une seule dose vaccinale a été de 100 % (intervalle de confiance à 95 % : 87 %-100 %).

Bien qu'une seule dose vaccinale confère au moins une protection à court terme, les fabricants recommandent actuellement d'administrer 2 doses afin de garantir la protection à long terme. Dans les études pour évaluer la durée de la protection conférée par 2 doses ou plus de vaccin anti-hépatite A, 99 %-100 % des sujets vaccinés ont donné des titres d'anticorps indiquant l'existence d'une protection 5-8 ans après la vaccination. Les modèles cinétiques de la décroissance du titre des anticorps donnent à penser que la protection dure probablement 20 ans au moins et peut-être la vie entière.

---

Des études post-commercialisation sont nécessaires pour surveiller la protection à long terme induite par le vaccin et pour déterminer le besoin d'administrer des rappels. Cela est particulièrement vrai dans le cas des régions de faible endémicité où le système immunitaire n'est pas stimulé naturellement.

Des millions de personnes sont désormais vaccinées contre le HAV. Les vaccins actuels sont bien tolérés et la statistique n'a pas mis en évidence de relation entre leur utilisation et d'éventuels effets secondaires. Une allergie connue à l'un quelconque des composants constitue une contre-indication à la vaccination. On peut administrer ce vaccin avec tous ceux qui font partie du Programme élargi de vaccination et ceux que l'on prescrit couramment pour les voyages. L'administration concomitante d'immunoglobulines sériques ne semble pas avoir d'effet significatif sur la production des anticorps.

### **Position de l'OMS sur les vaccins anti-hépatite A**

Les vaccins anti-hépatite A actuellement disponibles sont tous de bonne qualité et conformes aux recommandations de l'OMS énoncées ci-dessus. Leur administration à des enfants de <1 an n'est toutefois pas homologuée car, dans ce cas, leur efficacité est variable en raison des anticorps maternels présents dans l'organisme de ces nourrissons. Bien que les vaccins actuels confèrent une protection de longue durée après l'administration de 2 doses injectées à un intervalle de 6-18 mois, une seule dose permet également d'obtenir une immunité élevée. La durée de la protection conférée par l'administration d'une dose unique est donc un point qu'il est recommandé d'étudier.

La planification de programmes de vaccination à grande échelle contre l'hépatite A doit comprendre une analyse soignée des coûts, des avantages, de la viabilité des diverses stratégies de prévention pouvant s'appliquer, ainsi qu'une évaluation des conséquences épidémiologiques éventuelles à long terme avec différents niveaux de couverture.

Dans les pays de forte endémicité, l'exposition au HAV est pratiquement universelle avant l'âge de 10 ans. L'hépatite A sous sa forme clinique est alors en général un problème mineur de santé publique qui ne justifie pas d'entreprendre la vaccination à grande échelle.

Dans les pays développés, où l'endémicité est faible, l'incidence peut rester élevée dans certains groupes à risque pour lesquels la vaccination contre l'hépatite A pourra alors être recommandée. Font partie de ces groupes : les consommateurs de drogues par injection, les homosexuels, les personnes se rendant dans des zones à haut risque et certains groupes ethniques ou religieux. Il faut noter cependant que les programmes de vaccination ciblés sur des groupes spécifiques à haut risque peuvent n'avoir qu'un impact réduit sur l'incidence nationale de la maladie.

Dans les régions d'endémicité moyenne, où la transmission se fait d'une personne à l'autre dans l'ensemble de la population, avec souvent des flambées épidémiques périodiques, on pourra lutter contre l'hépatite A à l'aide de programmes étendus de vaccination.

---

En situation de flambée épidémique, les recommandations pour la vaccination dépendent de l'épidémiologie de l'hépatite A dans la communauté et de la possibilité de mettre en œuvre rapidement une programme étendu de vaccination. On a observé que les chances de succès étaient les meilleures quand la flambée touchait des communautés de taille réduite, vivant en vase clos, quand la vaccination pouvait démarrer à un stade précoce de la flambée et quand on obtenait une couverture élevée pour des cohortes d'âge divers. L'éducation sanitaire et l'amélioration des systèmes d'assainissement doivent accompagner les efforts de vaccination.

Bien que le fardeau de morbidité imputable à l'hépatite A soit énorme dans de nombreux pays, la décision d'inclure le vaccin dans les programmes de vaccination systématique des enfants doit se prendre en tenant compte de toutes les vaccinations possibles, contre l'hépatite B, *Haemophilus influenzae* type b, la rubéole et la fièvre jaune, ainsi que la vaccination antipneumococcique dans un proche avenir, car toutes auront probablement de grandes répercussions sur la santé publique.

La dernière publication du présent chapitre remonte à la note d'information de l'OMS parue dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire sous le titre Vaccins anti-hépatite A : note d'information de l'OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, 2000, 75:38-42 qui est également disponible sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/2000/wer7505.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2000/wer7505.pdf)

## Mode d'emploi

Type de vaccin*	Inactivé, administration par voie intramusculaire
Nombre de doses	Deux
Calendrier	Deuxième dose 6 à 18 mois après la première (le calendrier varie avec le fabricant)
Rappels	Ne sont pas forcément nécessaires; les fabricants proposent une périodicité de 10 ans
Contre-indications	Hypersensibilité à la dose précédente
Réactions indésirables	Réactions locales et générales bénignes
Précautions particulières	N'assure pas de protection avant l'âge d'un an

\* Il existe dans un certain nombre de pays un vaccin associé constitué d'un vaccin inactivé anti-hépatite A et d'un vaccin recombinant anti-hépatite B, destiné aux enfants de 1 an ou davantage et qui est administré en trois doses à 0, 1 et 6 mois.

---

## Bibliographie de base

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48(RR-12):1-37.

Feinstone SM, Gust ID. Hepatitis A Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines* (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp. 650-671.

Innis BL, Snitbhan R, Kunasol, et al. Protection against hepatitis A by an inactivated vaccine. *Journal of the American Medical Association*, 1994, 271:28-34.

Lutte contre l'hépatite A en santé publique. Memorandum d'une réunion de l'OMS. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1995, 73(2):157-163 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1995/Vol73-No2/bulletin\\_1995\\_73\(2\)\\_157-163.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1995/Vol73-No2/bulletin_1995_73(2)_157-163.pdf)

Werzberger A, Mensch B, Kuter B, et al. A controlled trial of a formalin-inactivated hepatitis A in healthy children. *New England Journal of Medicine*, 1992, 327: 453-457.

---

# Vaccin anti-hépatite B

## Stratégies de santé publique

L'hépatite B est une infection virale du foie. Plus de deux milliards de personnes actuellement en vie ont été contaminées par le virus de l'hépatite B. Environ 350 millions d'entre elles souffrent d'une infection chronique et courent un risque important de maladie grave ou de décès consécutif à une cirrhose ou à un cancer primitif du foie, deux affections qui tuent 500 000 à 750 000 personnes chaque année. On peut prévenir l'hépatite B grâce à un vaccin efficace et sans danger – le premier vaccin contre le cancer.

La prévalence de l'infection chronique par le virus de l'hépatite B (VHB) est élevée (plus de 8 %) dans certaines régions du monde. Il s'agit de l'Afrique subsaharienne, de l'Asie du Sud-Est – notamment de la Chine, de l'Indonésie, de la République démocratique populaire de Corée et des Philippines –, de la Méditerranée orientale, sauf Israël ; des îles du Pacifique Sud et du Pacifique occidental; de l'intérieur du bassin de l'Amazone et de certaines zones de la Caraïbe comme la République dominicaine et la République d'Haïti. La maladie a une prévalence modérée (2 à 7 %) en Asie centrale méridionale ainsi qu'en Asie du Sud-Ouest, en Israël, au Japon en Europe de l'Est et du Sud, dans la Fédération de Russie et dans la majeure partie de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud. En Australie, en Nouvelle-Zélande, en Europe du Nord et en Europe occidentale de même qu'en Amérique du Nord, la prévalence de l'infection chronique par le VHB est faible (moins de 2 % de l'ensemble de la population).

Administré avant que l'infection ne soit contractée, le vaccin évite chez presque tous les sujets une évolution vers la maladie ou un portage chronique. Plus de 500 millions de personnes ont été vaccinées et le vaccin s'est révélé être l'un des moins dangereux et l'un des plus immunogènes et des plus efficaces. A l'échelle d'une population, son efficacité est maximale lorsqu'il est administré de façon systématique dans le cadre du calendrier normal de vaccination infantile, mais il peut également être administré à tout âge.

Le prix du vaccin a subi une baisse spectaculaire dans les pays en développement, passant de 20 dollars US à 0,25-0,50 dollars US par dose pédiatrique, ce qui a permis aux responsables de la santé publique d'envisager une vaccination infantile de masse. En outre, les pays sont de plus en plus nombreux à mesurer l'importance de la charge morbide que représentent les pathologies hépatiques chroniques – notamment la cirrhose et le cancer du foie – consécutives à l'infection chronique par le VHB. Ces considérations facilitent grandement l'intégration du vaccin contre l'hépatite B dans les programmes nationaux de vaccination infantile.

---

Il est désormais admis que la vaccination infantile universelle constitue la bonne stratégie pour tous les pays qui souhaitent juguler durablement l'infection chronique par le VHB et ses séquelles (la cirrhose et le cancer du foie). Le vaccin a été mis sur le marché pour la première fois en 1982 aux Etats-Unis, la stratégie initiale étant la vaccination avant exposition des populations à haut risque d'infection par le VHB (comme le personnel soignant, les homosexuels masculins ainsi que les personnes hétérosexuelles ayant de multiples partenaires). Lorsque le vaccin a été plus largement disponible, d'autres pays industrialisés ont adopté une stratégie similaire. Au milieu des années 1980, plusieurs pays qui connaissaient une forte prévalence d'infections chroniques à VHB avaient commencé à procéder à la vaccination systématique des nouveau-nés. En 1992, l'OMS a recommandé d'intégrer à échéance de 1995 le vaccin anti-hépatite B dans les programmes nationaux de vaccination de tous les pays où la prévalence des infections chroniques à VHB était de 8 % ou davantage. Depuis lors, plus de 135 pays ont mis en oeuvre cette recommandation.

### **Point de vue de l'OMS**

Dans tous les pays, chaque enfant devrait être systématiquement vacciné contre l'hépatite B. Dans certains pays, la stratégie de primovaccination prévoit l'administration du vaccin aux adolescents.

En ce qui concerne les stratégies de vaccination contre l'hépatite B, l'ordre de priorité est le suivant :

- vaccination systématique des nourrissons ;
- prévention de la transmission périnatale du VHB (de la mère à l'enfant)
- vaccination de rattrapage dans les classes d'âge plus élevé.

### **Vaccination systématique des nourrissons**

Faire en sorte que la vaccination systématique des nourrissons contre l'hépatite B fasse partie intégrante des programmes de vaccination nationaux doit être la première priorité pour tous les pays. Dans ceux où l'endémicité est importante, c'est-à-dire où la prévalence de l'antigène de surface du virus (HBsAg) est supérieure ou égale à 8 %, la vaccination systématique des nourrissons peut rapidement faire reculer la transmission car la plupart des infections chroniques se propagent par transmission de mère à enfant ou d'enfant à enfant au cours de la première année de vie. Dans les pays d'endémicité intermédiaire (prévalence de l'HBsAg comprise entre 2 et 7 %) ou faible (prévalence de l'HBsAg inférieure à 2 %) la vaccination infantile systématique contre l'hépatite B est également au premier rang de priorité. Dans ces pays en effet, les infections chroniques sont, pour une bonne part d'entre elles, contractées au cours de l'enfance et en majorité, elles se rencontrent chez des enfants nés de mère NON porteuses du virus de l'hépatite B. Ces infections ne sauraient être évitées par une action préventive périnatale consistant à dépister les femmes enceintes porteuses de l'HBsAg et à procéder à la vaccination après exposition des nourrissons nés de ces femmes.

Le schéma de vaccination contre l'hépatite B est très souple. En ce qui concerne l'adjonction du vaccin au calendrier national de vaccination existant, diverses options sont envisageables qui ne nécessitent pas de visites supplémentaires (tableau 6).

**Tableau 6. Les différentes options d'adjonction du vaccin anti-hépatite B au calendrier de vaccination de l'enfant**

Age	Visites du PEV	Antigènes administrés lors de la même visite	Pas d'administration à la naissance	Avec administration à la naissance	
			Option 1	Option 2	Option 3
Naissance	0	BCG (VPO0)*		HépB-naissance (m)	HépB-naissance (m)
6 semaines	1	VPO1, DTCoq1, Hib1	HépB1 (m/a)	HépB2 (m)	DTCoq-HépB1(a)
10 semaines	2	VPO2, DTCoq2, Hib2	HépB2 (m/a)		DTCoq-HépB2 (a)
14 semaines	3	VPO3, DTCoq3, Hib3	HépB3 (m/a)	HépB3 (m)	DTCoq-HépB3 (a)
9-12 mois	4	Rougeole	Rougeole	Rougeole	Rougeole

\* N'est administré que dans les pays de forte endémicité.  
(m) = monovalent (m/a) = vaccin monovalent ou associé (a) = vaccin associé

Du point de vue du programme, le plus commode est habituellement d'administrer les trois doses de vaccin anti-hépatite B en même temps que les trois doses de DTCoq (tableau 6, option 1). Ce schéma permet de prévenir les infections contractées au cours de la petite enfance, qui représentent la majeure partie de la charge morbide imputable au VHB dans les pays de forte endémicité et prémunit également contre les infections acquises plus tardivement. Il ne permet toutefois pas d'éviter les infections périnatales car il ne prévoit pas de vaccination à la naissance.

Pour la prévention des infections périnatales par le VHB, d'autres options sont possibles : un schéma à trois doses de vaccin anti-hépatite B monovalent dont la première dose est administrée à la naissance, les deuxième et troisième doses étant administrées en même temps que les deuxième et troisième doses de DTCoq (cf. Tableau 6, option 2) ; ou encore un schéma à quatre doses qui consiste à administrer une dose de vaccin monovalent à la naissance suivie de trois autres doses de vaccin associé (par ex. DTCoq-HépB) (option 3).

- Le schéma à trois doses (option 2) est moins coûteux mais plus compliqué à administrer du fait qu'à la seconde visite au PEV les nourrissons reçoivent des vaccins différents de ceux de la première et de la troisième visite. En outre, il peut se révéler difficile, avec ce schéma, d'obtenir une bonne couverture par les trois doses dans des pays où les naissances ont lieu pour une grande part hors milieu hospitalier.
- Le schéma à quatre doses (option 3) est plus facile à administrer, programmatiquement parlant, mais il est plus coûteux.

---

## Prévention de la transmission périnatale du virus de l'hépatite B

Pour prévenir la transmission du VHB de la mère au nourrisson, la première dose de vaccin anti-hépatite B doit être administrée le plus tôt possible après la naissance, de préférence dans les 24 h suivantes. Dans les pays où les accouchements ont principalement lieu en milieu médicalisé, la stratégie la plus aisée à mettre en oeuvre pour éviter la transmission de la mère au nourrisson, consiste à administrer dès la naissance une dose de vaccin anti-hépatite B à tous les enfants. Une autre option consiste à dépister toutes les femmes enceintes porteuses de l'antigène HBsAg et à vacciner leurs enfants, en commençant dès la naissance. Il faut cependant d'importants moyens pour dépister les femmes enceintes et trouver les enfants nés de mères porteuses du VHB. Par ailleurs, rares sont les pays qui disposent de services en mesure d'identifier tous les enfants à naître de mères séropositives pour l'HBsAg et de les retrouver pour leur administrer toutes leurs doses de vaccin.

Lorsque dans un pays donné, on décide du rang de priorité à accorder aux stratégies de prévention de la transmission périnatale de l'hépatite B, il faut tenir compte de la contribution relative de cette transmission à la charge morbide globale de l'hépatite B et évaluer la faisabilité d'une primovaccination à la naissance. En règle générale, le plus commode est d'administrer le vaccin aux nourrissons nés en milieu hospitalier. Par ailleurs, comme le vaccin monovalent existe en injecteurs monodose prêts à l'emploi (comme l'Uniject™ par ex.), il peut être plus facilement administré par les accoucheuses aux enfants qu'elles mettent au monde à domicile.

Pour savoir s'il y a lieu de vacciner à la naissance, on s'inspirera des principes suivants :

- **Pour tous les pays**

La première priorité doit être d'assurer une bonne couverture par la totalité des doses de vaccin à tous les nourrissons car c'est elle qui a le plus d'impact sur la prévalence des infections à VHB, que la primovaccination soit ou non possible à la naissance.

- **Pays où les infections chroniques à VHB sont contractées en forte proportion pendant la période périnatale (par ex. en Asie du Sud-Est)**

Lors de l'introduction du vaccin anti-hépatite B, il faut en administrer une dose dès leur naissance aux enfants qui naissent en milieu hospitalier. On veillera également à administrer le vaccin aux enfants nés à domicile le plus tôt possible après leur naissance.

- **Pays où la proportion des infections chroniques contractées pendant la période périnatale est moindre (par ex. en Afrique)**

On pourra envisager l'administration d'une dose à la naissance après avoir évalué la contribution relative des infections périnatales à VHB à la charge globale de la maladie ainsi que la faisabilité et le rapport coût-efficacité d'une telle administration.



---

## *Vaccinations de rattrapage dans les tranches d'âge plus élevé*

Lorsque la vaccination anti-hépatite B est incorporée au calendrier de vaccination systématique de l'enfant, la population infantine va peu à peu acquérir au cours des années une protection contre les infections à VHB et la prévalence de l'infection chronique va décroître. La nécessité de procéder à une vaccination de rattrapage dans les tranches d'âge plus élevé comme les adolescents et les adultes est déterminée par l'épidémiologie de base de l'infection à VHB dans le pays, la priorité donnée à une réduction rapide de l'incidence de la maladie et des considérations tenant à la rentabilité de cette mesure. Dans tous les pays, le personnel soignant qui est susceptible d'entrer en contact avec du sang au cours de son travail est considéré comme fortement exposé au risque d'infection par le VHB et sa vaccination doit donc être envisagée.

Dans les pays à forte endémicité (prévalence du HBsAg égale ou supérieure à 8 %), la vaccination systématique des nourrissons réduit rapidement la transmission du virus. Dans ces conditions, une vaccination de rattrapage des enfants plus âgés n'est généralement pas justifiée. Dans les tranches d'âge plus élevé, elle n'a que relativement peu d'impact car la plupart des adultes ont déjà été infectés.

Dans les pays d'endémicité intermédiaire (prévalence du HBsAg comprise entre 2 et 7 %) ou faible (prévalence du HBsAg inférieure à 2 %), la charge morbide attribuable aux infections chroniques acquises par les grands enfants, les adolescents et des adultes peut ne pas être négligeable. Dans ces conditions, on peut envisager, en plus de la vaccination infantile systématique, des stratégies de rattrapage ciblant ces tranches d'âge. Au nombre des candidats à la vaccination de rattrapage peuvent figurer des cohortes d'adolescents ou de personnes exposées au risque de contracter une infection par le VHB.

### **Points particuliers**

**Rappels :** Les rappels ne sont pas recommandés. Des études ont montré que les nourrissons, les enfants plus âgés et les adultes qui ont réagi à une vaccination par une série de trois doses de vaccin anti-hépatite B sont protégés contre la maladie pendant au moins 15 ans, même si, au cours du temps, ils finissent par ne plus avoir d'anticorps décelables. La protection à long terme dépend de la mémoire immunologique, qui permet une réponse immunitaire anamnésique après exposition au VHB.

**Inquiétude du public :** S'il est vrai que depuis une vingtaine d'années, des craintes s'expriment au sujet de certaines affections chroniques qui seraient provoquées par le vaccin anti-hépatite B, rien ne prouve que le vaccin soit en cause. C'est ainsi que vers le milieu des années 1990, on s'est alarmé d'une possible responsabilité du vaccin dans l'apparition d'un certain nombre de cas de sclérose en plaques. Les études effectuées sur ce point n'en ont apporté aucune confirmation et selon un rapport rédigé en 2002 par l'Institut de Médecine des Etats-Unis, il n'a pas été possible de trouver un rapport de cause à effet entre la vaccination des adultes contre l'hépatite B et la sclérose en plaques.

---

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Vaccin à ADN recombinant ou vaccin plasmatique
Nombre de doses	Trois doses administrées par voie intramusculaire dans la partie supérieure de la cuisse chez le nourrisson et dans le deltoïde chez l'adulte
Calendrier	Plusieurs options (voir plus haut)
Rappels	Aucun
Contre-indications	Réaction anaphylactique à la dose précédente
Réactions indésirables	Endolorissement et rougeur au point d'injection ; rarement, réaction anaphylactique
Précautions particulières	Vacciner à la naissance s'il y a risque de transmission périnatale

## Bibliographie de base

Andre FE, Zuckerman AJ. Review: protective efficacy of hepatitis B vaccine in neonates. *Journal of Medical Virology*, 1994, 44:144-51.

Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through universal childhood vaccination: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1991, 40(No. RR-13):1-25.

Centers for Disease Control and Prevention. Achievements in Public Health: Hepatitis B vaccination, United States, 1982-2002. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2002, 51(25): 549-552.

Chang MH, Cen CJ, Lai MS, et al. Universal hepatitis B vaccination in Taiwan and the incidence of hepatocellular carcinoma in children. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336:1855-1859.

European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*, 2000, 355:561-565.

Harpaz R, McMahon BJ, Margolis HS, et al. Elimination of chronic hepatitis B virus infections: results of the Alaska immunization program. *Journal of Infectious Diseases*, 2000, 181:413-418.

*Vaccination contre l'hépatite B. Introduire le vaccin contre l'hépatite B dans les services nationaux de vaccination (aide-mémoire)* Genève, 2001 (document non publié WHO/V&B/01.28F) ; peut être obtenu auprès de Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, et sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www645.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www645.pdf)

Institute of Medicine Immunization Safety Review Committee. In: Straton K, Almario D, McCormack MC, eds. Hepatitis B vaccine and demyelinating disorders, 2002. Washington DC: National Academy Press, 2002.

---

# Vaccin antigrippal

## Résumé et conclusions

Les virus grippaux de type A et B sont couramment à l'origine d'affections respiratoires aiguës. Même si les deux peuvent provoquer des épidémies entraînant une morbidité et une mortalité considérables, les infections avec le virus de type B se limitent souvent à des flambées localisées, alors que les virus A sont la cause principale des grandes épidémies et même des pandémies mondiales. Dans les régions tempérées, la grippe survient dans le cadre d'épidémies hivernales qui touchent de 1 % à 5 % de la population. Dans les régions tropicales, elle peut se contracter toute l'année et l'on connaît moins bien sa part dans la morbidité et la mortalité générales.

Le taux d'infection est maximal chez les enfants, mais la morbidité grave et la mortalité sont plus courantes chez les personnes âgées et dans certains groupes à haut risque. Dans de nombreux pays en développement, les connaissances sur l'épidémiologie locale sont fragmentaires, voire inexistantes. Au total, la grippe a des répercussions économiques considérables et, dans les pays industrialisés, on estime que les coûts, directs et indirects, pourraient atteindre environ 10 à 60 millions de dollars US par million d'habitants.

Les antigènes de surface des virus A changent fréquemment, contrairement à ceux des virus B. L'immunité découlant d'une infection par une souche peut, par conséquent, ne pas induire une protection totale contre les variants antigéniques suivants. Il en résulte l'obligation de concevoir chaque année de nouveaux vaccins qui soient adaptés aux souches en circulation, les plus susceptibles d'être à l'origine de l'épidémie suivante. A cette fin, l'OMS a créé le Réseau mondial de surveillance de la grippe qui fournit les informations à la base des recommandations annuelles de l'Organisation pour la composition des vaccins antigrippaux. Actuellement, deux sous-types de virus A (A/H1N1 et A/H3N2) et un virus B sont inclus dans ce vaccin. Chez les adultes en bonne santé, le vaccin antigrippal adapté confère en moyenne un taux de protection entre 50 % et 80 % contre la maladie clinique tandis que, chez les personnes âgées, les risques de complications graves ou de décès sont diminués de 70 % à 85 %.

---

## Impact sur la santé publique

Les virus grippaux de type A et B sont tous deux à l'origine d'affections respiratoires aiguës. Bien qu'on associe plus souvent le virus B à des flambées limitées et à des formes relativement bénignes de la maladie, il peut à l'occasion provoquer de graves épidémies et un taux élevé de mortalité. Cependant, à cause des modifications fréquentes des antigènes constitutifs du sous-type viral, le virus A est plus souvent à l'origine des grandes épidémies entraînant une forte mortalité et des pandémies de grippe. L'immunité induite par un sous-type de virus A ne protège pas forcément des variants de ce même sous-type.

Dans les régions tempérées, les épidémies de grippe A surviennent presque chaque année pendant l'hiver. La plupart d'entre elles durent de 3 à 6 semaines, bien que l'on puisse retrouver le virus dans les communautés affectées pendant plusieurs semaines avant et après la flambée proprement dite. Dans les régions tropicales, le virus peut provoquer des cas toute l'année, même si l'on observe souvent une répartition semestrielle.

Enregistrées depuis le milieu du XVIII<sup>e</sup> siècle, les grandes « variations antigéniques » interviennent à des intervalles d'une durée moyenne de 30 ans et entraînent des pandémies parmi lesquelles la « grippe espagnole » de 1918 a été la plus grave, avec probablement plus de 20 millions de morts dans le monde entier. Des pandémies moins graves ont eu lieu en 1957, 1968 et 1977.

La grippe frappe à tous les âges, mais on retrouve le taux d'infection le plus élevé chez l'enfant âgé de 5 à 9 ans. Ce sont cependant les plus de 65 ans qui courent le risque le plus élevé de morbidité grave et de mortalité. On sait que certaines pathologies prédisposent aux complications : affections chroniques, comme certaines maladies pulmonaires, cardiovasculaires ou métaboliques comme le diabète sucré ou le dysfonctionnement rénal, ainsi que différents déficits immunitaires. Les pensionnaires des établissements de long séjour courent également un risque élevé de contracter la grippe et les complications qui s'ensuivent. Les études chez la femme enceinte laissent envisager une gravité plus prononcée après le premier trimestre de grossesse.

Les augmentations saisonnières de la mortalité au-delà de la limite prévue ont longtemps mesuré la gravité relative des épidémies de grippe. Comme l'on peut confondre la grippe avec d'autres infections respiratoires et comme la complication la plus courante est la pneumonie, on exprime souvent la mortalité due à la grippe au moyen de la surmortalité due à la pneumonie. Au cours des intervalles entre deux pandémies, de 1918 à 1991, le taux annuel moyen de surmortalité au cours des flambées épidémiques aux Etats-Unis a varié de 7,5 à 23 pour une population de 100 000. Ces décès sont intervenus pour la plupart chez les plus de 65 ans.

Dans les pays industrialisés, la grippe a des répercussions économiques considérables en termes de dépenses de santé, de journées de travail perdues et de perturbations au niveau de la vie éducative et plus généralement de la vie sociale. Plusieurs études ont été réalisées pour estimer les coûts à l'aide de diverses méthodes. En Allemagne, on estime que l'épidémie de 1996-1997 a coûté au total environ 1,045 milliard de dollars US, alors qu'en France une autre étude estimait les dépenses totales imputables à la grippe à plus 1,9 milliard de dollars US. Aux Etats-Unis on évalue le total des coûts annuels entre 11 et 18 milliards de dollars US.

---

L'OMS a un programme mondial de surveillance virologique couvrant 82 pays et travaillant avec plus de 100 laboratoires collaborateurs. Ce réseau permet une mise à jour des informations sur la génétique et les antigènes des souches virales en circulation, déterminantes pour la formulation des vaccins chaque année. Il n'en reste pas moins que le niveau de surveillance varie considérablement d'une région à l'autre du monde. Très limitée sur le continent africain, la surveillance virologique et épidémiologique prend de l'ampleur en Asie et en Amérique du Sud. La gravité de la grippe dépend en partie de la pyramide des âges et de la situation sanitaire de la population. Dans les pays en développement, on considère en général que la grippe est moins importante que d'autres maladies infectieuses. Cette méconnaissance apparente de la grippe en tant que maladie infectieuse grave vient très probablement du manque d'informations épidémiologiques sur la grippe dans nombre de ces régions. En outre, dans les pays où elle tend à survenir toute l'année et où la mortalité habituelle est élevée, la surmortalité ou des excédents saisonniers de morbidité dus à la pneumonie ne sont plus des mesures fiables de l'impact. C'est ainsi que, dans de nombreux pays en développement, on ne peut déterminer l'importance de la grippe que suite à des actions de vaccination soigneusement planifiées.

### **L'agent pathogène et la maladie**

Les virus grippaux appartiennent à la famille des Orthomyxoviridae et on les classe en virus de type A, B et C en fonction de leurs différences antigéniques sur la nucléocapside. Seuls les types A et B provoquent des maladies cliniques notables. Le génome segmenté composé d'ARN monocaténaire code au moins 10 protéines.

L'enveloppe virale est constituée d'une bicouche lipidique reposant sur une protéine de matrice, la protéine M1. Une autre molécule importante de l'enveloppe, la protéine M2, est la cible de l'amantadine et de la rimantadine, deux agents antiviraux. Deux glycoprotéines sont ancrées dans la bicouche lipidique et possèdent soit une activité hémagglutinine (HA ou H), soit une activité neuraminidase (NA ou N). Ces antigènes sont responsables de la fixation du virus sur les cellules, de sa pénétration, puis de la sortie des virions des cellules infectées. Ils déterminent également les sous-types du virus A. La fréquence élevée des mutations et des réassortiments génétiques à cause de la nature segmentaire du génome contribuent à la grande variabilité immunologique, notamment au niveau des antigènes HA et NA des virus A.

On trouve les virus grippaux de type A chez l'animal, comme le porc ou le cheval ainsi que diverses espèces d'oiseaux, et chez l'homme. Le nom des virus isolés comporte successivement le type, l'origine géographique, le numéro de la souche, l'année de l'isolement et le sous-type, ainsi par exemple A/Sydney/5/97 (H3N2). A de rares exceptions près, l'homme est en général infecté par des virus des sous-types H1, H2 ou H3 et N1 ou N2. Des mutations mineures entraînent continuellement de petites modifications de ces glycoprotéines de surface, entraînant une « dérive antigénique ». D'un autre côté, les « variations antigéniques » résultent de changements importants provoqués par le réassortiment du matériel génétique de différentes souches de type A que l'on pense être à l'origine des infections mixtes à virus grippal A chez l'animal. Il arrive à l'occasion que les virus grippaux des sous-types infectant les animaux soient directement pathogènes pour l'homme. Bien que ces virus ne soient pas très efficaces pour contaminer l'homme, les taux de létalité peuvent être élevés. C'est ainsi qu'en 1997 un virus aviaire H5N1

---

a provoqué une flambée épidémique à Hong Kong (Région administrative spéciale de Chine). Transmis à l'homme à partir des poulets et des canards domestiques, il a provoqué 18 cas confirmés dont 6 mortels. Plus récemment on a décelé des souches réassorties à partir de deux virus humains A/H3N2 et A/H1N1, aboutissant au sous-type A/H1N2.

Bien que le virus B s'associe en général à des taux d'atteinte plus faibles et à des formes plus bénignes de la maladie, il arrive qu'il provoque des épidémies d'une gravité équivalente à celles observées avec les virus de type A. Il n'affecte que l'homme et principalement l'enfant. Les virus de type B ne présentent pas une variation antigénique aussi étendue que le type A.

Le virus grippal se transmet à l'individu sensible par l'intermédiaire des sécrétions respiratoires, le facteur prédominant en étant les petites particules d'aérosol formées lors des éternuements ou de la toux d'une personne infectée ou même quand elle parle. Bien que le virus de type A soit assez stable dans l'environnement sous diverses conditions, un taux d'humidité relativement faible et les basses températures semblent favoriser sa survie.

La durée d'incubation de la grippe est en moyenne de 2 jours mais va de 1 à 5 jours. Dans la plupart des cas, on retrouve le virus dans les prélèvements respiratoires pendant une période allant de 1-2 jours avant à 4-5 jours après le début de la maladie, ce qui correspond à la période de contagion. Il n'y a pas de portage chronique, mais l'excrétion virale tend à durer plus longtemps chez le jeune enfant que chez l'adulte. Le tableau clinique de début se caractérise par l'apparition brutale de la fièvre, de céphalées, d'une sensation de malaise et de myalgies. Les symptômes généraux durent en général 3 jours mais il arrive qu'une forte fièvre puisse se maintenir pendant une semaine. L'irritation de la gorge, la rhinite et la toux sèche peuvent se poursuivre pendant plusieurs jours après la disparition des symptômes généraux. D'autres maladies sont parfois confondues avec la grippe : plusieurs agents infectieux, dont le virus respiratoire syncytial, peuvent provoquer des flambées épidémiques de syndromes grippaux, ce qui montre l'importance de la confirmation du diagnostic par le laboratoire.

Bien que l'on ne dispose pas pour tous les pays de données précises sur les décès associés à la grippe, la mortalité aux Etats-Unis va de 30 à 150 pour 100 000 habitants de plus de 65 ans et l'on pense que 90 % des décès par pneumonie et grippe chez les personnes âgées lui sont dus. Les surinfections bactériennes pulmonaires (provoquées souvent par *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, ou *Staphylococcus aureus*) sont les complications les plus fréquentes et surviennent principalement chez les personnes âgées et ceux qui souffrent de certaines maladies chroniques. La pneumonie virale primaire d'origine grippale est probablement une complication rare, mais avec un taux de létalité élevé. On associe également de manière significative le faux croup aux flambées grippales mais à de très faibles taux.

On pose classiquement le diagnostic définitif de la grippe sur la base de l'isolement du virus ou par sérologie. On isole le plus fréquemment le virus à partir de prélèvements par écouvillonnage dans le rhinopharynx ou la gorge, de lavages du nez ou des expectorations recueillies dans les 3 jours suivant l'apparition de la maladie. La culture est possible sur œuf de poule embryonné ou sur des cultures cellulaires permettant la réplication virale. Il faut au moins 3 ou 4 jours au laboratoire pour établir la présence

---

du virus et identifier le type à l'aide des méthodes classiques. La confirmation sérologique repose sur l'augmentation significative des IgG spécifiques et impose de prélever le premier échantillon sérique dans les 5 jours suivant l'apparition des symptômes et le second 10 à 14 jours plus tard. Ces dernières années, les tests rapides montrant la présence soit d'antigènes viraux soit d'acides nucléiques sont devenus de plus en plus courants et ont permis de diminuer les délais nécessaires pour l'identification des virus.

### **Réponse immunitaire protectrice**

Ce sont principalement les anticorps sériques qui confèrent la protection immunitaire, bien que les IgA produits par les muqueuses et l'immunité à médiation cellulaire y participent presque certainement. Environ 1 à 2 semaines après la primo-infection, des anticorps neutralisants, inhibiteurs d'hémagglutination (IHA), de même que des anticorps dirigés contre la neuraminidase, apparaissent dans le sérum et atteignent un pic à environ 3-4 semaines. Lors des réinfections, l'apparition des anticorps est plus rapide. Les anticorps contre la grippe peuvent subsister pendant des mois ou des années bien que, dans certains groupes à haut risque, les titres commencent à diminuer peu de mois après la vaccination. Les anticorps sont spécifiques des variants dans un sous-type donné et une modification antigénique entraîne une perte partielle ou totale de la protection. L'immunité est en corrélation avec des titres en IHA d'au moins 1:40 (titre en anticorps neutralisant 1:8). Chez la personne âgée, il arrive que les titres en IHA doivent dépasser 1:80 pour assurer la protection. Si les anticorps IHA protègent de l'infection, les anticorps contre la NA diminuent le nombre de virus libérés par les cellules infectées et améliorent l'état du patient.

Les IgA sécrétoires atteignent leur pic environ 14 jours après l'infection et l'on peut les déceler dans la salive, les sécrétions nasales, les expectorations et le produit du lavage trachéal. Avant l'apparition des anticorps produits par les cellules spécialisées, des lymphocytes T cytotoxiques actifs spécifiquement contre la grippe apparaissent. Ils servent à limiter l'infection. Des mononucléaires infiltrent également les voies respiratoires amenant une cytotoxicité à médiation cellulaire dépendante d'anticorps dirigée contre les cellules infectées de la grippe.

### **Justification de la vaccination**

Au cours des épidémies de grippe, on observe couramment des taux d'atteinte de 1 % à 5 %, qui peuvent cependant s'élever à 40 %-50 % chez les personnes âgées placées en établissement et dans d'autres groupes à haut risque. Au moins dans les communautés des pays occidentaux, les complications bactériennes, comme la pneumonie, s'associent fréquemment à la grippe et, selon les estimations, la surmortalité annuelle au cours des épidémies atteint au total le taux de 7,5 à 23 pour 100 000 habitants. Du point de vue économique, la grippe a des conséquences considérables aussi bien au niveau de la société que de l'individu à cause des dépenses de santé et des pertes de productivité qu'elle entraîne.

---

Les vaccins antigrippaux homologués au niveau international ont donné la preuve de leur efficacité et de leur innocuité. Au cours d'une épidémie, la vaccination permet de diminuer nettement le nombre des affections respiratoires et l'absentéisme des adultes en bonne santé. Élément encore plus important, elle réduit le nombre des atteintes graves et des décès prématurés chez les personnes âgées ou celles souffrant de troubles ou de maladies sous-jacentes (voir ci-dessous les détails sur l'efficacité du vaccin). Les médicaments antiviraux, comme les inhibiteurs de la M2 (contre le virus de type A) et les inhibiteurs de la neuraminidase, mis au point plus récemment et actifs contre les deux types de virus, ont donné la preuve de leur efficacité thérapeutique (et, pour certains d'entre eux, prophylactique). Ils sont désormais disponibles dans de nombreux pays industrialisés. Des mutants résistants aux deux classes d'antiviraux ont été détectés et la surveillance de la résistance est importante pour évaluer l'ampleur du problème. De plus, les coûts, les effets secondaires occasionnels et la disponibilité probablement limitée de ces médicaments au cours des grandes épidémies soulignent le rôle de la vaccination en tant que moyen principal de prévention de la grippe.

### **Les vaccins antigrippaux**

Chaque année, en septembre et en février, le Programme OMS d'action mondiale contre la grippe recommande la composition du vaccin antigrippal pour la saison suivante qui commence normalement en mai-juin dans l'hémisphère Sud et en novembre-décembre dans l'hémisphère Nord. La composition est établie d'après les données obtenues par le réseau mondial de surveillance des centres nationaux de la grippe et des centres collaborateurs de l'OMS.

Les vaccins actuellement disponibles renferment des antigènes de deux sous-types A, H3N2 et H1N1 et d'un virus de type B. Ces vaccins sont de 3 types:

- vaccins à virus entier inactivé;
- vaccins à virions fragmentés composés de particules obtenues après traitement par les détergents;
- vaccins sous-unités composés essentiellement d'hémagglutinine et de neuraminidase après élimination des autres composants du virus.

Il n'y a normalement pas d'adjuvants dans les vaccins antigrippaux. L'Union Européenne a cependant homologué récemment un vaccin sous-unité adjuvé avec une émulsion huile/eau (MF59). Celui-ci semble renforcer la réaction des anticorps chez la personne âgée mais il convient de définir davantage les conséquences cliniques de cette observation. L'ex-Union Soviétique et d'autres pays ont utilisé des vaccins antigrippaux vivants. Des essais de ce type de vaccin par voie nasale sont en cours aux États-Unis.



---

L'efficacité des vaccins est très variable et dépend de :

- 1) la correspondance antigénique entre le vaccin et la souche virale à l'origine de l'épidémie;
- 2) la tranche d'âge et le profil clinique du sujet vacciné;
- 3) le critère de jugement diagnostique de l'essai;
- 4) l'exactitude du diagnostic.

Si la correspondance antigénique est bonne, les vaccins inactivés ont démontré qu'ils évitent la grippe confirmée en laboratoire chez environ 70 % à 90 % des adultes en bonne santé. Chez les personnes âgées ne vivant pas en institution, la vaccination peut diminuer le nombre des hospitalisations de 25 % à 39 % et la mortalité générale de 39 % à 75 %. Pour les pensionnaires dans les institutions, la vaccination antigrippale peut diminuer d'environ 50 % le nombre des hospitalisations (toutes causes confondues), d'environ 60 % le risque de pneumonie et de 68 % le risque de décès (toutes causes confondues).

On administre la plupart des vaccins antigrippaux à virus inactivé par voie intramusculaire dans le deltoïde, sauf chez le nourrisson pour lequel le site d'injection recommandé est la face antéro-latérale de la cuisse. Une dose unique de vaccin inactivé par an suffit, sauf chez un enfant souffrant déjà d'une maladie particulière et n'ayant jamais été vacciné et qui doit recevoir 2 doses à un mois d'intervalle.

Les 3 types de vaccins à virus inactivé ont une efficacité comparable mais diffèrent au niveau de la réactogénicité. Chez 15 % à 20 % des sujets vaccinés, le vaccin à virus entier provoque des réactions locales pendant 1 à 2 jours. Celles-ci semblent plus fréquentes chez le jeune enfant que chez l'adulte. On observe des réactions générales passagères, comme de la fièvre, un état de malaise et des myalgies pour une minorité des sujets vaccinés dans les 6 à 12 heures suivant l'administration. Les vaccins fragmentés et sous-unités ont une réactogénicité générale moindre, à la fois chez l'enfant et l'adulte, par rapport aux vaccins à virus entier. Ils sont donc plus intéressants, notamment chez l'enfant.

En 1976, on a signalé aux Etats-Unis des cas de syndrome de Guillain-Barré en association avec la vaccination antigrippale, avec une incidence dépassant la fréquence spontanée, avec environ 10 cas par million de sujets ayant reçu un vaccin renfermant un virus d'origine porcine. L'incidence annuelle de ce syndrome est d'environ 10 à 20 cas par million d'adultes. Les études ultérieures n'ont révélé aucune augmentation importante du syndrome de Guillain-Barré lors d'une association avec des antigrippaux, bien qu'on ait noté un risque légèrement élevé (avec un nombre de 1 à 2 cas excédentaires par million de sujets vaccinés) suite à la vaccination antigrippale lors des saisons 1992-1993 et 1993-1994. Même si ce syndrome s'associe réellement à la vaccination antigrippale, le risque estimé, 1 à 2 cas par million de sujets vaccinés, reste inférieur à celui de mourir de la grippe ou de ses complications, notamment dans les groupes ciblés par la vaccination. Les vaccins antigrippaux ne prédisposent pas au syndrome de Reye.

---

On a décrit récemment un syndrome modéré, guérissant spontanément et présentant les manifestations suivantes : injection conjonctivale et un ou plusieurs symptômes respiratoires (toux, respiration sifflante ou difficile, oppression thoracique). Il survient de 2 à 24 heures après l'administration de certains vaccins inactivés chez quelques personnes et disparaît dans les 48 heures. Des études sont en cours pour évaluer la portée de cet incident dénommé syndrome oculo-respiratoire. Les virus utilisés pour la production des vaccins antigrippaux étant cultivés sur œufs de poule, on ne doit pas administrer ces vaccins chez les personnes ayant des antécédents formels de réactions allergiques graves aux œufs sans prendre les précautions médicales requises.

Les maladies aiguës modérées à graves sont une contre-indication à la vaccination jusqu'à la régression des symptômes. Malgré les avantages clairement démontrés de la vaccination, son application est loin d'être optimale dans de nombreux pays industrialisés et reste souvent en deçà de 10 % à 20 % dans les groupes à haut risque. Ces faibles chiffres, même dans les populations à haut risque, pourraient s'expliquer par des remboursements insuffisants, la perception que le vaccin est peu efficace et la peur des effets secondaires relativement fréquents mais bénins. Il se pourrait également que la fréquence de la grippe tende à faire méconnaître la charge qu'elle impose à la société.

### **Position de l'OMS sur les vaccins antigrippaux**

La vaccination antigrippale a pour principal objectif d'éviter les formes graves de la maladie et ses complications. Le présent document traite avant tout des épidémies de grippe et de l'impact de la vaccination annuelle sur la santé publique. Le plan de l'OMS pour la préparation aux pandémies de grippe ([www.who.int/crs/diseases/influenza/index.html](http://www.who.int/crs/diseases/influenza/index.html)) donne des informations faisant autorité sur ce thème, tandis que le Relevé épidémiologique hebdomadaire a publié des recommandations pour l'utilisation des vaccins antigrippaux inactivés et d'autres mesures de prévention.

La plupart des vaccins bénéficiant d'homologations très générales sont fabriqués conformément aux normes de la qualité définies par l'OMS et ont donné la preuve de leur efficacité chez les personnes âgées et les groupes à risque. Si la vaccination antigrippale est requise pour l'enfant, en raison de pathologies prédisposantes par exemple, le vaccin n'aura aucune interférence avec le vaccin antidiphthérique-antitétanique-anticoquelucheux (DTC) ou d'autres vaccins infantiles susceptibles d'être administrés au même moment. Pour diminuer les effets secondaires, il convient de n'administrer aux enfants que des vaccins à virions fragmentés ou des vaccins sous-unités. Les enfants de moins de 6 mois ne doivent pas être vaccinés contre la grippe et ceux âgés de 6 à 35 mois ne doivent pas recevoir plus de la moitié de la dose adulte.

---

Dans l'idéal, lorsqu'on s'attend à de grandes épidémies, il faudrait donner à tous les individus la possibilité de se faire vacciner. Toutefois, il arrive que la limitation des budgets de santé et, parfois au départ au moins, les pénuries de vaccins contraignent les autorités sanitaires à restreindre la vaccination aux groupes les plus exposés, selon l'ordre de priorité recommandé ci-dessous :

- On considère que les pensionnaires des établissements pour personnes âgées ou handicapées sont exposés à un risque élevé pour la grippe et ses complications.
- Les personnes âgées ne vivant pas en institution atteintes d'affections chroniques, comme les maladies pulmonaires, cardiovasculaires, métaboliques, le diabète sucré par exemple, ou rénales et les divers types de déficits unitaires, notamment les cas de SIDA et les transplantés.
- Tous les adultes et les enfants de plus de 6 mois présentant l'une des pathologies énumérées ci-dessus.
- Les personnes d'un âge supérieur à la limite fixée au niveau national, quel que soit leur profil de risque. Bien que l'âge recommandé pour procéder à une vaccination générale puisse être bien inférieur dans les pays où les conditions de vie sont mauvaises, la plupart des pays fixent l'âge minimum à 65 ans.
- Les autres groupes définis sur la base des données nationales.
- Les agents de santé en contact régulier et fréquent avec des personnes à haut risque.
- Les contacts familiaux des personnes à haut risque.

Il est conseillé aux femmes enceintes qui en sont à leur deuxième ou troisième trimestre de grossesse au début de la saison grippale d'envisager la vaccination en consultation avec un professionnel de santé compétent. Dans l'intérêt général de la société, la vaccination des enfants et des adultes en bonne santé ne manque pas d'arguments solides. Lorsque l'approvisionnement en vaccins est suffisant, on peut donc l'envisager. Toutefois, la mise en œuvre de programmes de vaccination à grande échelle destinés à ces groupes requiert une évaluation des coûts et de l'efficacité et ne peut être recommandée avant d'avoir obtenu des données solides. On doit néanmoins envisager de vacciner les personnes assurant des services essentiels dans les communautés. Dans certains pays développés, certaines sociétés estiment que la vaccination de leurs employés se justifie du point de vue économique.

Dans de nombreux pays en développement, les conséquences potentielles de la grippe sur la morbidité et la mortalité, de même que son poids économique, sont largement inconnues et partiellement négligées. Compte tenu de l'impact qu'ont de mauvaises conditions de vie sur l'état de santé général, il est probable que la grippe a une influence sur les taux de morbidité et de mortalité dans ces régions.

Afin d'estimer les répercussions de cette maladie, l'OMS incite fortement à entreprendre des études épidémiologiques et à utiliser les données obtenues pour procéder ultérieurement à des études d'intervention.

---

Malgré les succès et la fiabilité du réseau mondial OMS de surveillance de la grippe, il est important d'en accroître la couverture dans le monde. De nombreux pays ne sont pas encore couverts et, dans certains grands pays, il faudrait pouvoir disposer de plusieurs centres. La surveillance prend une importance particulière dans les régions rurales où les hôtes animaux potentiels et l'homme vivent en étroite proximité. C'est en effet dans ces régions que de nouveaux recombinaisons viraux ont la plus grande probabilité de surgir.

La proportion relativement faible de sujets acceptant la vaccination antigrippale dans les pays industrialisés implique qu'une forte proportion des groupes risquant des complications n'est pas vaccinée. L'OMS insiste donc fortement sur l'importance de sensibiliser le public à la grippe et à ses complications et de lui faire connaître les avantages de la vaccination antigrippale.

L'OMS a émis des recommandations sur la manière de se préparer aux pandémies (disponibles sur internet à l'adresse suivante : <http://www.who.int/csr/disease/influenza/vaccinerecommendation/>).

La dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre : Vaccins antigrippaux. Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2002, 77:230-238 ; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante: [www.who.int/wer/pdf/2002/wer7728.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2002/wer7728.pdf)

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Vaccin viral inactivé non infectieux
Nombre de doses	Une dose, par voie sous-cutanée ou intramusculaire
Calendrier	Avant le début de la saison grippale
Rappels	Inutiles car la composition du virus sauvage change chaque année; une dose des souches vaccinales appropriées est nécessaire chaque année.
Contre-indications	Grave hypersensibilité aux oeufs ou à la dose précédente
Réactions indésirables	Endolorissement ou sensibilité au point d'injection, fièvre, malaise général
Précautions particulières	Aucune

---

## Bibliographie de base

Bierman CW, Shapiro GG, Pierson WE, et al. Safety of influenza vaccine in allergic children. *Journal of Infectious Diseases*, 1997; 136:S652-655.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of influenza: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999; 48(RR-4):1-28.

Conne P, Gauthey L, Vernet P, Althaus B, Que JE. Immunogenicity of trivalent subunit versus virosome-formulated influenza vaccines in geriatric patients. *Vaccine*, 1997; 15:1615-1679.

Govaert TME, Thijs CTMCN, Masurel N, Sprenger MJW, Dinant GJ, Knotterhaus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. *Journal of the American Medical Association*, 1994; 272:1661-5.

Gross PA, Hermogenes AW, Sachs HS, Lau J, Levandowski RA. The efficacy of influenza vaccine in elderly persons: a meta-analysis and review of the literature. *Annals of Internal Medicine*, 1995; 121:518-527.

James JM, Zeiger RS, Lester MR, et al. Safe administration of influenza vaccine to patients with egg allergy. *Journal of Pediatrics*, 1985; 106:931-933.

Kilbourne ED, Arden NH. Inactivated influenza vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines* (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp. 531-51.

Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, et al. The Guillain Barré syndrome and the 1992-1993 and 1993-1994 influenza vaccines. *New England Journal of Medicine*, 1998; 339:1797-1802.

Mullooly JP, Bennett MD, Hornbrook MC, et al. Influenza vaccination programs for elderly persons: cost-effectiveness in a health maintenance organization. *Annals of Internal Medicine*, 1994; 121:947-952.

Murphy KR, Strunk RC. Safe administration of influenza vaccine in asthmatic children sensitive to egg proteins. *Journal of Pediatrics*, 1985; 106:931-933.

Nichol KL, Margolis KL, Wuorenma J, von Sternberg T. The efficacy and cost effectiveness of vaccination against influenza among elderly persons living in the community. *New England Journal of Medicine*, 1994; 331:778-784.

---

# Vaccin anti-encéphalite japonaise

## Résumé et conclusions

L'encéphalite japonaise est l'encéphalite virale la plus importante en Asie, puisqu'elle est à l'origine chaque année d'au moins 50 000 cas de maladie clinique et de 10 000 décès, principalement chez les enfants. Ces dernières décennies, des flambées d'encéphalite japonaise se sont produites dans plusieurs zones, qui n'étaient jusqu'ici pas connues pour être des zones d'endémie, et le taux de létalité élevé, de même que les séquelles neuropsychiatriques dont sont fréquemment affligés les survivants, font que cette maladie représente un problème de santé publique notable dans nombre de régions d'Asie. Le virus de l'encéphalite japonaise est transmis à l'Homme selon une périodicité saisonnière par des moustiques qui se sont contaminés en piquant des animaux virémiques, la plupart du temps des suidés domestiques. Il n'existe aucun médicament contre l'encéphalite japonaise et même si l'amélioration des pratiques agricoles a permis de faire reculer l'incidence de la maladie dans quelques pays, la vaccination demeure la plus importante et d'ailleurs la seule mesure de lutte. Actuellement, 3 types de vaccin sont utilisés à grande échelle :

- un vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin utilisant la souche Nakayama (ou la souche Beijing-1) est produit par plusieurs pays asiatiques et c'est actuellement le seul vaccin commercialisé au niveau international
- un vaccin inactivé produit sur culture cellulaire; ainsi
- qu'un vaccin vivant atténué également produit sur culture cellulaire tous deux fabriqués en Chine et largement utilisés par le programme chinois de lutte contre l'encéphalite japonaise.

Des études contrôlées menées dans 2 régions d'endémie ont montré que le vaccin produit sur tissu cérébral murin est efficace et qu'il est dépourvu d'effets secondaires graves chez l'enfant. Des réactions allergiques ayant toutefois été observées chez environ 0,6 % des Occidentaux qui avaient reçu ce vaccin à l'âge adulte, il est justifié de surveiller plus attentivement l'apparition éventuelle d'effets secondaires indésirables chez les personnes vaccinées des régions d'endémie. Jusqu'ici, rien n'indique que, dans les régions où les souches dominantes présentent des différences antigéniques ou génétiques par rapport aux souches vaccinales Nakayama ou Beijing, le vaccin préparé sur tissu cérébral murin présente une moindre efficacité protectrice.

- 
- La vaccination des enfants contre l'encéphalite japonaise au moyen du vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin doit se poursuivre conformément au protocole établi dans les régions où ce vaccin a déjà été introduit avec succès, de préférence dans le cadre des programmes nationaux de vaccination.
  - Il faut s'efforcer de trouver des schémas de vaccination optimaux en cherchant une synchronisation avec les programmes nationaux de vaccination et voir s'il est nécessaire de procéder à des vaccinations de rappel.
  - Si les moyens financiers sont disponibles, il faut étendre la vaccination contre l'encéphalite japonaise à toutes les zones d'endémie où l'on estime que cette maladie pose un problème de santé publique.
  - Compte tenu des effets allergiques indésirables observés chez des adultes de pays occidentaux, il convient d'intensifier la surveillance des effets indésirables éventuels susceptibles de se produire par suite de cette vaccination chez les enfants et les adultes des zones d'endémie.

Il faut donner la priorité à la mise au point de substituts aux vaccins existants sur le marché qui soient efficaces, sûrs et d'un prix raisonnable.

### Données de santé publique

L'encéphalite japonaise est une infection virale aiguë du système nerveux central qui sévit dans un grand nombre de pays et de territoires de l'Asie, notamment au Cambodge, en Chine, en Indonésie, au Japon, en Malaisie, au Myanmar, aux Philippines, en République de Corée, en République démocratique populaire lao, en Thaïlande, au Vietnam, dans le sud-est de la Fédération de Russie et sur le sous-continent indien. Au cours des dernières décennies, l'encéphalite japonaise s'est peu à peu propagée à des régions d'Asie qui en étaient encore indemnes et une petite flambée en a été récemment signalée dans les îles du détroit de Torres, au large de l'Australie.

L'incidence annuelle de la maladie clinique dans les zones d'endémie varie de 10 à 100 pour 100 000 habitants. Près de 3 milliards de personnes vivent actuellement dans des régions où l'encéphalite japonaise est endémique et où plus de 70 millions d'enfants sont mis au monde chaque année.

Les moustiques hématophages appartenant à la famille des Culicidés (principalement *Culex tritaeniorhynchus*, *Cx. gelidus* et *Cx. fuscocephala*) transmettent à l'Homme le virus dont ils se sont chargés sur des animaux infectés, la plupart du temps des suidés domestiques et des échassiers. On estime que l'Homme ne constitue pas un réservoir permettant la transmission du virus. Le taux de contamination des moustiques vecteurs va de <1 % à 3 %. Les moustiques du genre *Culex* pondent de préférence dans des étangs et des rizières inondées et la plupart des cas humains se produisent en milieu rural. Toutefois, des flambées se sont produites également parmi les populations urbaines et périurbaines de plusieurs grandes villes d'Asie. Dans la plupart des régions, la période de transmission commence en avril ou en mai et se poursuit jusqu'à septembre ou octobre. Dans certaines zones tropicales et subtropicales, l'incidence culmine au cours de la saison des pluies ou peu de temps après, la période variant d'une région à l'autre. Quoiqu'il en soit, lorsque l'irrigation permet aux moustiques de se reproduire tout au long de l'année, il peut y avoir transmission même au cours de la saison sèche.

---

Les enquêtes sérologiques montrent que la plupart des personnes qui vivent dans des régions d'endémie contractent l'infection avant l'âge de 15 ans. En général toutefois, cette infection reste cliniquement muette; on estime qu'en moyenne 1 infection sur 300 seulement donne des symptômes cliniques. Dans les régions d'hyperendémicité, la moitié des cas se produisent avant l'âge de 4 ans et la plupart avant l'âge de 10 ans. Dans des pays tels que le Japon et la République de Corée, et dans certaines régions de Chine, l'incidence de l'encéphalite japonaise recule depuis plusieurs décennies, pour une part en raison d'une vaccination à grande échelle, mais aussi par suite de l'amélioration des conditions socio-économiques et de la modification des pratiques agricoles. Dans quelques-unes de ces régions, on observe également que la distribution des cas en fonction de l'âge se déplace vers les grands enfants et les adultes. Au Japon, l'incidence par âge est désormais bimodale, avec deux maximums, l'un chez les jeunes enfants et l'autre chez les personnes âgées. La maladie est rare chez les voyageurs et les touristes qui se rendent pour une brève période dans les zones d'endémie.

La maladie clinique se déclare après une période d'incubation de 4 à 14 jours et se caractérise principalement par un état fébrile, des frissons et des douleurs d'installation brutale, avec notamment des céphalées et quelquefois un syndrome méningé, en particulier chez l'adulte. Chez l'enfant, le tableau initial de la maladie peut être dominé par des douleurs et des troubles gastro-intestinaux. Des convulsions sont également très courantes chez l'enfant. Bien que l'encéphalite japonaise revête souvent un caractère bénin, permettant une récupération sans problème particulier, elle peut parfois évoluer vers une encéphalite grave avec troubles neurologiques, anomalies motrices générales ou locales et coma progressif. Sur les quelque 50 000 cas d'encéphalite japonaise officiellement notifiés chaque année, environ 10 000 connaissent une issue fatale, et une proportion très élevée des survivants souffrent de séquelles neurologiques et psychiatriques nécessitant des soins lourds. C'est chez les enfants de moins de 10 ans que l'on observe le plus de décès et de séquelles.

Comme la plupart des infections se produisent au cours de l'enfance, on connaît mal l'encéphalite japonaise chez la femme enceinte. Toutefois, des études menées en Uttar Pradesh (Inde) indiquent que celles qui contractent l'infection au cours des 2 premiers trimestres présentent un risque élevé d'avortement. Les conséquences que pourraient avoir les infections concomitantes (en particulier par le VIH) sur l'issue d'une infection par le virus de l'encéphalite japonaise ne sont pas encore connues avec certitude. D'ailleurs, un certain nombre d'aspects de l'épidémiologie de cette virose appellent des études plus poussées. Parmi les problèmes qui sont à étudier plus avant, on peut citer les déterminants de la distribution géographique et les mécanismes de la persistance virale entre les épidémies.



---

## L'agent pathogène

Le virus de l'encéphalite japonaise appartient à la famille des flavivirus. Ce sont des virus enveloppés à ARN monocaténaire ayant la forme d'une sphère d'environ 40 nm de diamètre. Ils sont généralement transmis par des vecteurs. Le virus de l'encéphalite japonaise présente une parenté antigénique avec plusieurs autres flavivirus, notamment le virus de l'encéphalite de St Louis et le virus West Nile. Sur la glycoprotéine de l'enveloppe, on a identifié des épitopes neutralisants qui sont spécifiques du virus et d'autres qui donnent lieu à des réactions croisées. On connaît un certain nombre de sous-groupes antigéniques viraux, mais jusqu'ici on n'a pas encore parfaitement défini les différences qui pourraient exister entre ces sous groupes en ce qui concerne la virulence et les hôtes préférentiels. Après une piqûre infectante par un moustique, le virus commence à se répliquer au niveau des ganglions lymphatiques loco-régionaux. Il est probable que le virus emprunte la voie sanguine pour envahir le système nerveux central. On pense également que la fixation des virions aux cellules du système nerveux central s'effectue au niveau des récepteurs à certains neurotransmetteurs. L'affinité du virus de l'encéphalite japonaise pour le tissu cérébral lui permet de se propager dans l'encéphale.

Le diagnostic étiologique de l'encéphalite japonaise s'effectue essentiellement par voie sérologique, la méthode utilisée étant une ELISA à capture d'IgM qui permet de détecter la présence d'IgM spécifiques dans le liquide céphalorachidien ou le sang de la plupart des malades dans les 4 à 7 jours suivant le début de la maladie. Parmi les autres méthodes de diagnostic, on peut en citer deux qui ont été récemment mises au point, le dot-blot et l'immunoprécipitation des IgM, qui se prêtent à une utilisation sur le terrain, à côté des épreuves classiques qui consistent à surveiller l'apparition d'une modification sensible des titres d'anticorps spécifiques du virus dans une série d'échantillons de sérum. On peut isoler le virus à partir de diverses cultures cellulaires ensemencées avec du sang prélevé au cours des premiers stades de la maladie ou encore avec des prélèvements de liquide céphalorachidien ou de tissu cérébral dans les cas d'encéphalite avancée. On a également mis au point des tests basés sur la PCR (*polymerase chain reaction*), qui permettent une recherche spécifique du matériel génomique viral, notamment dans le liquide céphalorachidien.

## Réponse immunitaire protectrice

La protection est due à la production d'anticorps neutralisants. Bien qu'aucune norme n'ait encore été fixée au niveau international, on admet généralement qu'un titre d'anticorps neutralisants d'au moins 1:10 constitue la preuve de l'existence d'une réponse protectrice. Des études expérimentales sur des souris ont montré que l'immunité à médiation cellulaire joue un rôle dans la protection contre le virus de l'encéphalite japonaise.

---

## Raison d'être de la vaccination

Le virus de l'encéphalite japonaise est la principale cause d'encéphalite virale en Asie. Dans les zones d'endémie, l'incidence annuelle de la maladie clinique se situe entre 10 et 100 pour 100 000 habitants. Le taux de létalité est de 30 % en moyenne et la proportion de survivants souffrant de séquelles neuro-psychiatriques permanentes est très élevée. Il n'existe aucun médicament efficace contre cette maladie. Au cours des dernières décennies, le virus de l'encéphalite japonaise a provoqué des épidémies dans des régions qui n'avaient encore jamais été touchées, notamment en Inde, au Myanmar, au Népal, au Sri Lanka, en Thaïlande et au Vietnam. On ne connaît aucune méthode qui permette de faire obstacle à la transmission de l'encéphalite japonaise par action sur l'environnement. Même s'il est probable que l'amélioration des conditions socio-économiques et l'évolution des pratiques agricoles feront reculer la transmission du virus dans certains secteurs, la vaccination à grande échelle des populations menacées à l'aide de vaccins efficaces et abordables est imposée par la logique, au moins à court terme. L'impact de la vaccination de masse contre l'encéphalite japonaise est clairement attesté dans certaines régions de Chine et la vaccination systématique a probablement contribué sensiblement à la réduction du taux d'incidence au Japon, en République de Corée et en Thaïlande.

## Les vaccins contre l'encéphalite japonaise

Actuellement, 3 types de vaccins sont produits et utilisés à grande échelle, à savoir :

- un vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin;
- un vaccin inactivé préparé en culture cellulaire;
- un vaccin vivant atténué préparé en culture cellulaire.

### *(i) Vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin*

Ce vaccin inactivé préparé sur tissu cérébral murin est actuellement produit dans plusieurs pays d'Asie. Jusqu'ici, c'est le seul type de vaccin contre l'encéphalite japonaise qui existe sur le marché international. Des versions non purifiées de ce type de vaccin avaient été produites dès les années 30. Toutefois, leur immunogénicité variable et la crainte d'une encéphalite d'origine vaccinale due à une forte teneur en protéine basique de la myéline ont stimulé la mise au point du vaccin actuel, qui est produit de manière à assurer un degré d'immunogénicité constant et une teneur en protéine basique de la myéline extrêmement faible (<2 ng par ml). Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin qui est actuellement commercialisé utilise soit la souche Nakayama isolée au Japon en 1935, soit la souche Beijing-1. Ce vaccin s'est révélé efficace même en Thaïlande, où circulent des topotypes différents du virus de l'encéphalite japonaise. D'un autre côté, les études de vaccination croisée effectuées sur des souris dans un but de comparer la souche Nakayama avec des souches virales provenant d'autres régions d'Asie ont montré que la souche Beijing 1 suscitait une réponse antigénique plus large. C'est pour cette raison et également du fait que l'inoculation de la souche Beijing au tissu cérébral de souris produit davantage d'antigène, que cette souche a été substituée à la souche Nakayama dans un certain nombre de vaccins produits sur tissu cérébral murin.

---

Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin s'administre par voie sous-cutanée à la dose de 0,5 ml ou 1 ml, la dose la plus faible étant destinée aux enfants de 1 à 3 ans. En raison du risque de neutralisation des anticorps maternels encore présents chez les enfants en bas âge, ceux-ci ne sont généralement pas vaccinés avant l'âge de 1 an. Les laboratoires qui produisent le vaccin qui est actuellement commercialisé au niveau international recommandent chez l'enfant une primovaccination en 2 injections à intervalle de 1-2 semaines. Un certain nombre d'essais effectués en Asie ont montré que la primovaccination protégeait à plus de 95 % contre la maladie; dans un essai avec groupe placebo, on a obtenu une efficacité de 91 %. L'administration des autres vaccins de l'enfance ne semble pas réduire les taux de séroconversion. Il est à noter cependant qu'en Asie les calendriers de vaccination varient notablement d'un pays à l'autre. En outre, l'intervalle entre les injections de même que le nombre de rappels sont encore dans le vague et peuvent présenter des variations locales importantes, par exemple du fait que les flavivirus en circulation donnant lieu à des réactions croisées peuvent influencer différemment sur la réponse anamnétique. De nombreux pays d'Asie ont adopté un calendrier de vaccination qui comporte 2 premières doses administrées à environ 4 semaines d'intervalle, suivies d'un rappel 1 an plus tard et d'autres rappels tous les 3 ans. Toutefois, on ne connaît pas avec certitude la durée de l'immunité conférée par une série donnée de doses de rappel.

Les études d'immunogénicité menées dans les pays occidentaux, où il est peu probable qu'il y ait interférence avec d'autres flavivirus, montrent que la séroconversion ne se produit que chez environ 80 % des sujets vaccinés dans le cas du schéma comportant une primo-vaccination par 2 doses. On a également constaté que, chez 90 % des sujets vaccinés, le titre des anticorps neutralisants redescendait dans les 6-12 mois à une valeur inférieure à celle qui est considérée comme protectrice. Toutefois, on a observé que, chez des soldats américains, un schéma à 3 doses comportant une vaccination les jours 0, 7 et 30 produisait 100 % de séroconversion, avec un titre d'anticorps neutralisants sensiblement plus élevé et qui le restait pendant au moins 3 ans.

Sous sa forme lyophilisée, ce vaccin est stable à 4°C pendant au moins 1 an; après reconstitution, il conserve son activité initiale pendant au moins 2 semaines à 22°C, celle-ci étant encore de 85 % au bout de 2 semaines à 37°C. Il est certain qu'une telle stabilité en facilite l'usage sur le terrain sous les climats chauds. Dans les régions de Thaïlande où l'encéphalite japonaise est endémique, la vaccination contre la maladie a réussi son entrée dans le programme national de vaccination. Toutefois, en raison de son coût relativement élevé, il est peu probable qu'une vaccination de grande envergure au moyen du vaccin préparé sur tissu cérébral murin soit à la portée des pays d'endémie les plus pauvres d'Asie.

Le vaccin préparé sur tissu cérébral murin est généralement considéré comme relativement sans danger, même si des réactions locales telles que sensibilité, érythème et oedème au point d'injection peuvent s'observer chez environ 20 % des sujets vaccinés. Des symptômes généraux peuvent également se manifester dans une proportion analogue de cas. Ils consistent en céphalées, myalgies, troubles gastro-intestinaux et fièvre. Les études effectuées au Japon de 1955 à 1966 n'ont pas mis en évidence de complications neurologiques liées à la vaccination. Toutefois, ces dernières années, on a signalé plusieurs cas d'encéphalite aiguë en corrélation chronologique avec la vaccination contre l'encéphalite japonaise.

---

Trois cas de ce genre ont été récemment signalés en République de Corée, dont deux mortels. En outre, des réactions d'hypersensibilité consistant parfois en une urticaire généralisée, un oedème de Quincke ou une détresse respiratoire ont été récemment observées chez des adultes occidentaux auxquels le vaccin avait été administré. En 1994, on a observé en République de Corée 2 cas mortels de choc anaphylactique attribué à la vaccination contre l'encéphalite japonaise. Une étude prospective menée parmi des membres des forces armées des États-Unis d'Amérique stationnées à Okinawa (Japon) a mis en évidence un taux global de réactions allergiques de 62,4 pour 10 000 sujets vaccinés. La plupart de ces réactions étaient bénignes à modérées mais, dans une proportion de 2,6 pour 10 000, une hospitalisation a été nécessaire. Les sujets qui ont des antécédents de réactions allergiques sont plus enclins à présenter une hypersensibilité au vaccin. On n'a pas identifié les constituants du vaccin qui sont à l'origine de ces effets indésirables, même si l'on soupçonne dans un certain nombre de cas que la gélatine utilisée pour stabiliser le vaccin pourrait être en cause. Ces réactions peuvent ne se produire que 12-72 heures après la vaccination. Les seules contre-indications de la vaccination contre l'encéphalite japonaise sont les antécédents d'hypersensibilité au vaccin.

*(ii) Vaccin inactivé préparé en culture cellulaire*

Ce vaccin est produit en Chine à partir de la souche virale Beijing P-3 qui suscite une large immunité hétérologue chez la souris et se multiplie avec un rendement élevé en culture primaire de cellules rénales de hamster. La primovaccination des nourrissons au moyen de ce vaccin inactivé par le formol confère une protection d'environ 85 %. Le vaccin est peu coûteux et 90 millions de doses sont distribuées chaque année pour les besoins intérieurs de la Chine. Toutefois, en Chine ce vaccin sera progressivement remplacé par le vaccin vivant atténué préparé en culture cellulaire.

*(iii) Vaccin vivant atténué préparé en culture cellulaire*

Ce vaccin chinois est basé sur l'utilisation d'une souche stable neuro-atténuée du virus de l'encéphalite japonaise (SA-14-14-2). Dans les régions où la maladie n'est pas endémique, une dose unique de ce vaccin a produit une réponse immunitaire chez 83 %-100 % des enfants de 6-7 ans auxquels il avait été administré et, chez des enfants plus âgés vaccinés à deux reprises à 1-3 mois d'intervalle, la proportion de réponses immunitaires a été de 94 %-100 %. Les effets secondaires sont jugés minimes. En Chine, le coût d'une dose unitaire est très faible. Actuellement, 40 millions de doses de ce vaccin sont produites chaque année à l'usage national.

## **Position de l'OMS sur les vaccins contre l'encéphalite japonaise**

Il n'existe actuellement sur les marchés internationaux qu'un seul vaccin lyophilisé préparé sur tissu cérébral murin au moyen de la souche Nakayama ou Beijing du virus de l'encéphalite japonaise. Ce vaccin est fabriqué conformément aux exigences internationales de qualité actuellement en vigueur et on le considère généralement comme efficace et sans danger pour la vaccination des enfants. En Thaïlande tout au moins, le vaccin contre l'encéphalite japonaise a été inclus avec succès dans le programme national de vaccination et rien n'indique qu'il interfère avec les vaccins administrés simultanément. L'utilisation de ce vaccin est donc recommandée dans les régions d'endémie où il est abordable.

---

Des effets secondaires neurologiques rares mais graves attribués à ce vaccin contre l'encéphalite japonaise ont été observés dans des régions où la maladie est endémique mais aussi là où elle ne l'est pas. En outre, environ 0,6 % des adultes occidentaux qui avaient été vaccinés ces dernières années avant de se rendre dans des régions d'endémie ont fait des réactions allergiques à certains constituants du vaccin. Il est donc nécessaire d'être davantage attentif aux effets neurologiques comme aux effets allergiques indésirables de ce vaccin dans les régions d'endémie, notamment dans les pays où l'évolution de la situation épidémiologique incline à la vaccination des adultes et des enfants. Il faudrait procéder chez l'enfant à des études de phase IV comportant un système approprié de surveillance et de notification des événements rares. Des essais convenablement contrôlés par l'inclusion d'un groupe placebo devraient permettre d'étudier l'incidence des réactions indésirables, qui semblent plus élevées chez l'adulte.

Bien qu'en Asie plusieurs pays d'endémie produisent le vaccin préparé sur tissu cérébral murin pour leur consommation nationale, un problème d'approvisionnement se pose dans de nombreuses zones d'endémie. Le coût du vaccin vendu dans le commerce constitue malheureusement un obstacle à son utilisation dans un grand nombre de pays les plus pauvres de la région.

On a mis en évidence des variations génotypiques et phénotypiques chez les virus de l'encéphalite japonaise, mais on n'a guère d'indices qui inciteraient à penser que la souche vaccinale Nakayama confère une protection moindre contre l'infection par des souches locales de virus.

Il faudrait réunir davantage de données sur la durée de la protection conférée par la vaccination contre l'encéphalite japonaise. La pratique qui consiste à revacciner à plusieurs reprises contre la maladie demande à être soigneusement réexaminée. On ignore si l'exposition des personnes vaccinées à l'infection naturelle contribue à la protection. La possibilité d'une interaction entre l'infection par le virus de l'encéphalite japonaise et d'autres flavivirus en circulation dans les régions en cause demande également à être étudiée plus avant. Les interactions entre les flavivirus apparentés pourraient avoir, du moins en théorie, un impact tant sur la primovaccination que sur les rappels à effectuer.

Il faut disposer de grandes quantités de vaccins efficaces et bon marché contre l'encéphalite japonaise pour atteindre les objectifs que l'OMS et les pays se sont fixés en matière de santé publique.

La dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre : Vaccins anti-encéphalite japonaise. Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1998, 73 : 337-344; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante: [www.who.int/wer/pdf/1998/wer/7344.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/1998/wer/7344.pdf)

---

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Vaccin inactivé obtenu sur cerveau de souris
Nombre de doses cutanées	Schéma habituel en trois doses ou schéma réduit en deux doses; administration par voie sous-cutanée
Calendrier (l'enfant)	Trois doses les jours 0, 7 et 28; ou deux doses espacées de une à quatre semaines (0,5 ml chez l'enfant)
Rappels	Dans la plupart des pays, un rappel au bout d'un an puis un tous les trois ans
Contre-indications	Hypersensibilité à la dose précédente
Réactions indésirables	Réactions bénignes locales ou générales occasionnelles; parfois réaction grave avec urticaire généralisée, hypotension et collapsus
Précautions particulières	Eviter les piqûres de moustiques; cette précaution est aussi importante que la vaccination

## Bibliographie de base

Centers for Disease Control and Prevention. Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1993, 42(RR-1) : 1-15.

Programme élargi de vaccination. Encéphalite japonaise. Vaccin inactivé contre le virus de l'encéphalite japonaise. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1994, 69 : 113-120 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO\\_WER\\_1994/WER1994\\_69\\_113-120%20\(N°16\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_1994/WER1994_69_113-120%20(N°16).pdf)

Gowan D, Tahlan AK. Evaluation of effectiveness of mouse brain inactivated Japanese encephalitis vaccine produced in India. *Indian Journal of Medical Research*, 1995, 102 : 267-271.

Hennessy S, Liu Z, Tsai TF, et al. Effectiveness of live-attenuated Japanese encephalitis vaccine (SA14 -14-2): a case control study. *Lancet*, 1996, 347 : 1583-1586.

Igarashi A. Epidemiology and control of Japanese encephalitis. *World Health Statistics Quarterly*, 1992, 45:299-305.

Kurane I, Takasaki T. Immunogenicity and protective efficacy of the current inactivated Japanese encephalitis vaccine against different Japanese encephalitis virus strains. *Vaccine*, 2000, 18:33-35.

Nimmannitya S, Hutamai S, Kalayanarooj S, Rojanasuphot S. A field study on Nakayama and Beijing strains of Japanese encephalitis vaccines. *South-East Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 1995, 26:689-693.

Tsai TF, Chang GJJ, Xin Yu Y. Japanese encephalitis vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines* (3<sup>rd</sup> ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp. 531-551.

---

# Vaccin antirougeoleux

## Stratégies de santé publique

La rougeole est une affection virale extrêmement contagieuse qui, avant l'apparition du vaccin, frappait presque tout le monde vers l'adolescence. La transmission est essentiellement assurée par des gouttelettes respiratoires de grande dimension. La maladie se caractérise par une forte fièvre, de la toux, un nez qui coule et une éruption maculo-papulaire généralisée. Les complications telles que diarrhée, otite moyenne et pneumopathie sont courantes. C'est chez les nourrissons de moins d'un an que le taux de létalité est le plus élevé, avec une proportion qui peut atteindre 20 % lors des épidémies.

L'adoption de la vaccination antirougeoleuse par les services de vaccination infantile dans l'ensemble du monde a permis de faire sensiblement reculer le nombre de cas, notamment les cas mortels. Outre la protection directe qu'elle confère aux personnes vaccinées, la vaccination antirougeoleuse assure également une protection indirecte – l'immunité collective – à celles qui ne le sont pas, à condition toutefois que la couverture vaccinale soit suffisante. Le vaccin a plusieurs conséquences importantes pour l'épidémiologie de la maladie, au nombre desquelles l'augmentation de l'âge moyen de l'infection et de l'intervalle entre les épidémies.

## Point de vue de l'OMS

Bien qu'un vaccin efficace existe depuis près de 40 ans, la maladie pèse encore très lourdement sur de nombreux pays, principalement parce que la vaccination reste insuffisamment pratiquée. On estime qu'il y a eu en 2001 trente millions de cas de rougeole dont 777 000 mortels. La plupart de ces décès sont survenus dans des pays en développement, principalement en Afrique et en Asie. Treize pays ont indiqué que leur taux de couverture par la vaccination antirougeoleuse systématique était inférieur à 50 %. D'importantes flambées épidémiques se produisent encore, notamment dans les zones des pays en développement où la couverture vaccinale est faible et dans la population infantile de pays confrontés à des situations d'urgence compliquées. Par ailleurs, ces flambées sont souvent caractérisées par un taux de létalité élevé. Pour faire face à cette situation, le Plan stratégique mondial OMS/UNICEF contre la rougeole, 2001-2005, s'efforce de réduire durablement la mortalité rougeoleuse dans l'ensemble du monde dans la proportion de 50 % par rapport aux estimations de 1999.

---

Les stratégies recommandées pour réduire la mortalité due à la rougeole comportent les mesures suivantes :

- Une proportion très importante des nourrissons doit recevoir une dose de vaccin antirougeoleux à l'âge de neuf mois ou peu après dans le cadre des services de vaccination systématique. Cette mesure constitue la base de la stratégie visant à réduire durablement la mortalité rougeoleuse.
- Il faut que tous les enfants aient une deuxième possibilité d'être vaccinés contre la rougeole. Ils seront ainsi plus nombreux à recevoir au moins une dose de vaccin et cette mesure permettra en outre d'assurer l'immunité de ceux que la primovaccination n'est pas parvenue à immuniser. Ce sont les services de vaccination systématique ou des campagnes de vaccination de masse organisées périodiquement qui pourront donner cette deuxième possibilité.
- La surveillance de la rougeole doit être renforcée par l'intégration des données épidémiologiques et des résultats de laboratoire.
- Il faut améliorer la prise en charge clinique des malades.

### Points particuliers

**Vitamine A et malnutrition** : Pour obtenir une amélioration générale de la santé de l'enfant, on peut administrer, à l'occasion de la vaccination antirougeoleuse, des suppléments de vitamine A dans les régions où existe une carence de cette vitamine. On peut profiter des occasions suivantes :

- la vaccination antirougeoleuse systématique (par ex. à l'âge de 9 mois);
- les journées nationales de vaccination;
- les campagnes antirougeoleuses complémentaires.

Chez beaucoup d'enfants, la rougeole ne présente aucune complication et ne nécessite donc que des mesures de soutien telles que l'administration de vitamine A, un apport nutritionnel et l'information des mères au sujet des complications possibles. Dans une proportion substantielle des cas toutefois, on peut s'attendre à ce qu'il y ait au moins une complication, avec quelquefois atteinte de plusieurs organes. Il est capital que le traitement des malades, qu'il s'agisse de cas isolés ou résultant de flambées, comporte une supplémentation en vitamine A.

**Enfants infectés par le VIH** : Les enfants infectés par le VIH ou soupçonnés de l'être courent un plus grand risque de rougeole grave et doivent donc être vaccinés le plus tôt possible. Ces nourrissons devraient recevoir le vaccin à l'âge de six mois, puis une seconde dose à neuf mois. Le risque de manifestations vaccinales indésirables auquel ils sont exposés est faible comparativement au risque que représente l'infection par le virus morbilleux et ses complications. Lorsque les chances de contracter une infection par un virus sauvage sont quasiment nulles, les pays qui ont la possibilité de surveiller l'état immunitaire des sujets pourront envisager de surseoir à la vaccination des enfants séropositifs pour le VIH qui sont gravement immunodéprimés, mais en tout état de cause, ceux dont l'immunodépression reste modérée devront continuer à recevoir le vaccin antirougeoleux.



---

**Association avec le vaccin antirubéolique :** Les pays doivent déterminer quelle est la situation de la rubéole sur leur territoire et, le cas échéant, envisager d'introduire la vaccination antirubéolique au moyen de vaccins associés RR ou ROR. Le choix de la politique à adopter sera dicté par les données de base relatives au profil de sensibilité des femmes en âge de procréer. Comme l'OMS le préconise dans ses recommandations, il faudra mettre en place une surveillance du syndrome rubéolique congénital.

**Grossesse :** Rien n'indique que le vaccin antirougeoleux ait des effets indésirables sur le développement du fœtus s'il est administré en cours de grossesse, mais la prudence commande cependant, comme dans le cas des autres vaccins vivants, d'éviter de l'administrer aux femmes enceintes.

**Lutte contre les flambées de rougeole :** Etant donné la très forte contagiosité de la rougeole, de nombreuses personnes réceptives risquent d'être infectées avant qu'une flambée n'ait été décelée et que des moyens de lutte aient été mis en place. Il est donc très difficile de juguler efficacement une flambée de rougeole en organisant des vaccinations complémentaires. En pareille circonstance, l'action prioritaire consiste à réduire le nombre de décès en assurant une bonne prise en charge des cas accompagnée d'une supplémentation en vitamine A. Si le taux d'atteinte est relativement élevé chez les enfants de moins de neuf mois, il faudra sérieusement envisager d'abaisser temporairement à six mois l'âge de la vaccination systématique pendant toute la durée de la flambée. Les enfants vaccinés à six mois devront recevoir une dose supplémentaire de vaccin à neuf mois. Lorsqu'on procède à des vaccinations pendant une flambée, il faut qu'elles soient étendues aux zones voisines encore indemnes de rougeole, c'est-à-dire celles où la flambée risque de se propager.

En cas de flambée dans un camp de réfugiés, parmi des personnes déplacées intérieurement, en milieu hospitalier ou dans des casernes, il est nécessaire d'organiser immédiatement des vaccinations supplémentaires. Dans les camps de réfugiés, il est indiqué de vacciner tous les enfants de moins de 12 ans dès leur arrivée. Tout retard risque d'entraîner une morbidité et une mortalité importantes.

**Inquiétude du public :** En 1998, on a émis l'hypothèse d'un lien entre l'administration du vaccin ROR et l'autisme, la maladie de Crohn et d'autres anomalies intestinales. Il n'a toutefois pas été possible de prouver l'existence d'une relation de cause à effet entre l'administration de vaccin contenant le virus morbilleux et ces pathologies. Aucun fait qui permettrait de confirmer une relation causale ne ressort de l'examen minutieux auquel les données ont été soumises. Compte tenu du bilan incontestable du vaccin ROR en matière d'efficacité et d'innocuité, l'OMS continue d'en recommander l'usage.

---

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Vaccin viral vivant atténué
Nombre de doses	Une dose par voie intramusculaire ou sous-cutanée, avec possibilité d'une seconde dose au moins un mois après la première
Calendrier	De 9 à 11 mois dans les pays où la rougeole est fortement endémique,* ultérieurement dans les pays où la maladie est bien maîtrisée ou qui ne connaissent qu'une faible mortalité
Rappels	Une deuxième possibilité de vaccination est recommandée (soit systématiquement, soit à l'occasion de campagnes)
Contre-indications	Grave réaction à la dose précédente; grossesse; troubles de l'immunité congénitaux ou acquis (sauf infection à VIH)
Réactions indésirables	Malaise général, fièvre, éruption dans les 5 à 12 jours; purpura idiopathique thrombocytopénique ; rarement, encéphalopathie ou anaphylaxie
Précautions particulières	Aucune

\* Les nourrissons à haut risque (infectés par le VIH, vivant dans des communautés fermées tels que des camps de réfugiés ou qui se trouvent en présence d'une flambée) doivent recevoir une dose supplémentaire de vaccin entre six et neuf mois.

## Bibliographie de base

Advances in global measles control and elimination: Summary of the 1997 International Meeting. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1998, 47 (RR-11):1-23.

Aylward RB, Clements J, Olivé JM. The impact of immunization control activities on measles outbreak in middle and low income countries. *International Journal of Epidemiology*, 1997, 26:1-8.

Cutts FT, Clements CJ, Bennett JV. Alternative routes of measles immunization: a review. *Biologicals*, 1997, 25:323-338.

Cutts FT, Henao-Restrepo A, Olivé JM. Measles elimination: progress and challenges. *Vaccine*, 1999, 17(S3):S47-52.

de Quadros CA, Hersh BS, Noqueira AC, Carrasco PA, da Silveira CM. Measles eradication: experience in the Americas. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1998, 76(Suppl 2):47-52 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1998/supplement2/bulletin\\_1998\\_76\(supp2\)\\_33-52.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1998/supplement2/bulletin_1998_76(supp2)_33-52.pdf)

Diaz-Ortega JL, Forsey T, Clements CJ, Milstien J. The relationship between dose and response of standard measles vaccines. *Biologicals*, 1994, 22:35-44.

---

Programme élargi de vaccination (PEV). Régression de la rougeole au Mexique. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1996, 71:369-371 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/1996/wer7149.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/1996/wer7149.pdf).

Programme élargi de vaccination (PEV). Innocuité et efficacité du vaccin antirougeoleux associé à la complémentation en vitamine A. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1997, 72:329-31 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/docstore/wer/pdf/1997/wer7244.pdf](http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1997/wer7244.pdf)

*Les bases immunologiques de la vaccination. Module 7: Measles* (F. Cutts). Genève, 1993 (document non publié WHO/EPI/GEN/93.11F à WHO/EPI/GEN/93.18F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod7\\_f.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod7_f.pdf)

Redd SC, Markowitz LE, Katz SL. Measles vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines* (3<sup>rd</sup> ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp.222-266.

*Informations complémentaires sur la sécurité des vaccins. Deuxième partie : Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables*. Genève, 2000 (document non publié WHO/V&B/00.36F); peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www584.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www584.pdf)

---

# Vaccins antiméningococciques

(Vaccins polysidiques et polysidiques conjugués)

## Résumé et conclusions

La méningite et la septicémie méningococciques sont dues à divers sérogroupes de *Neisseria meningitidis*. Les formes endémiques sont ubiquitaires et dues principalement aux méningocoques de séro groupe A, B ou C; le séro groupe Y prend toutefois de l'importance, tout au moins dans certaines régions des États-Unis. Le méningocoque de groupe A est la cause principale des épidémies importantes, en particulier dans la zone appelée ceinture africaine de la méningite, où des épidémies majeures à séro groupe A survenant avec une périodicité de 7-14 ans entraînent une surmortalité et une surmortalité considérables chez l'enfant et le jeune adulte. Depuis quelques années, le méningocoque W135 a également provoqué une flambée épidémique dans cette région ainsi qu'en Arabie saoudite, tandis que plusieurs pays occidentaux ont connu des flambées à groupe C.

Les méningococcies sont associées à un taux élevé de létalité (5 %-15 %), même lorsque les services médicaux sont satisfaisants. La chimioprophylaxie ne permet en général pas de lutter contre la maladie.

L'immunité acquise à la suite d'une méningococcie est spécifique du séro groupe. Les vaccins antiméningococciques vendus actuellement sur le marché international sont constitués soit d'une association de polysides capsulaires spécifiques de groupe (A et C ou A, C, Y et W135), soit d'un polyside spécifique du groupe C conjugué à une protéine vectrice. Les vaccins polysidiques sont bien tolérés et très immunogènes, bien que la valence C soit inefficace chez l'enfant de moins de 2 ans. Le nouveau vaccin conjugué antiséro groupe C est par contre sûr et efficace, même chez les plus jeunes. Les vaccins polysidiques monovalents sont difficiles à se procurer et aucun vaccin conjugué antigroupe A n'est encore commercialisé. Les vaccins dirigés contre le méningocoque de groupe B n'ont montré qu'une efficacité modeste, chez l'enfant comme chez l'adulte.

La présente note a pour objet de traiter des vaccins antiméningococciques polysidiques et polysidiques conjugués disponibles au plan international. Les vaccins antiméningococciques polysidiques actuellement disponibles au plan international sont bien tolérés et efficaces à partir de 2 ans et sont recommandés pour la vaccination systématique de certains groupes à risque quand leur âge se situe au-dessus de cette limite.

---

La valence A est peu immunogène et confère une durée de protection plus courte chez les moins de 2 ans et la valence C n'est pas immunogène dans cette classe d'âge. Par conséquent, les vaccins polysidiques A et C ne sont généralement pas utilisés dans les programmes de vaccination systématique du nourrisson.

Les vaccins antiméningococciques polysidiques sont aussi recommandés pour lutter par la vaccination d'urgence massive de la population à risque contre les épidémies de méningococcie dues à des sérogroupes inclus dans le vaccin. En situation d'urgence, le vaccin associant les valences A et C peut également être administré aux enfants de moins de 2 ans.

Les vaccins polysidiques antigroupe C non conjugués risquent d'entraîner une diminution de la réponse ultérieure à cet antigène s'ils sont administrés au jeune nourrisson. La signification clinique de cette observation n'est pas connue. Les vaccins antiméningococciques conjugués antigroupe C récemment adoptés se sont montrés efficaces et bien tolérés dans toutes les classes d'âge, y compris chez le nourrisson, et sont faciles à introduire dans le calendrier des programmes de vaccination systématique de l'enfant.

L'introduction des vaccins conjugués antigroupe C est recommandée dans les programmes nationaux de vaccination de l'enfant, pour la protection des sujets à haut risque, ainsi que dans les campagnes de vaccination ciblées au cours des flambées épidémiques, en fonction de la situation épidémiologique, des priorités de santé publique et de la conjoncture économique des pays concernés.

Les antigènes polysidiques des méningocoques de groupes A, C, Y et W135 ne confèrent aucune protection contre les méningocoques de groupe B, lesquels, dans certains pays, sont la principale cause des endémies méningococciques. L'utilisation généralisée de vaccins améliorés associant les valences A, B, C, Y et W135 dans les programmes de vaccination systématique de l'enfant permettra peut-être d'éliminer définitivement le recours à la vaccination de masse en urgence contre les flambées méningococciques. La nécessité d'une amélioration de la surveillance bactériologique s'impose, et notamment de l'incidence en fonction des sérogroupes de méningocoque, en particulier dans les pays à faible revenu.

## Santé publique

*Neisseria meningitidis* (nom scientifique du méningocoque) est une cause majeure de méningite et de septicémie suraiguë ainsi qu'un problème important de santé publique dans nombre de pays. Si les méningococcies apparaissent souvent sous forme de cas sporadiques, de cas apparemment sans relation ou de petites flambées épidémiques, cette situation d'endémie peut dans certaines régions alterner avec des épidémies imprévisibles et dévastatrices. C'est ainsi qu'au cours d'épidémies foudroyantes en Afrique subsaharienne, le taux d'incidence a atteint 1000 cas pour 100 000 habitants. En 1996, une épidémie touchant plusieurs pays d'Afrique de l'Ouest a été à l'origine de près de 250 000 cas, dont 25 000 mortels. Une autre épidémie majeure est survenue dans cette région en 2000-2001. Cet agent pathogène est responsable chaque année dans le monde d'environ 500 000 cas, dont 50 000 mortels.

---

En règle générale, la maladie sous sa forme endémique sévit essentiellement chez l'enfant et l'adolescent, avec un taux d'atteinte maximal chez les 3-12 mois, alors que sous sa forme épidémique, les taux peuvent augmenter chez l'enfant plus âgé et le jeune adulte. En Afrique subsaharienne, les méningococcies endémiques et épidémiques touchent surtout l'enfant et l'adolescent.

En l'absence de traitement, la plupart des cas de méningite ou de septicémie méningococciques sont mortels. Dans les pays industrialisés, la mortalité globale de la méningite méningococcique est généralement de 5 %-10 %; en Afrique, elle est plus proche de 10 %. Le taux de létalité de la septicémie suraiguë peut dépasser 15 %-20 %. Après une méningite méningococcique, 10 %-15 % environ des survivants sont porteurs de séquelles neurologiques importantes, notamment troubles mentaux, surdité, paralysie et convulsions. Des nécroses tissulaires étendues entraînant parfois une amputation sont également possibles.

La morbidité et la mortalité sont pour l'essentiel dues aux méningocoques des sérogroupes A, B et C. Le séro groupe A est à l'origine de la plupart des grandes épidémies : les flambées épidémiques explosives   séro groupe A se produisant avec une périodicité de 7-14 ans sont typiques des pays de la ceinture méningitique, qui s'étend en travers de l'Afrique du Sénégal à l'Éthiopie. Ces épidémies à groupe A sont généralement dues à une seule et même souche. Depuis 1988, des souches apparentées du complexe clonal III-1 ont provoqué de graves flambées en Afrique et dans certaines régions d'Asie. Dans les autres régions, les infections à groupe A sont moins fréquentes et les groupes B et C sont responsables de la plupart des méningococcies. Dans les années 80 et 90, les méningocoques du groupe C appartenant au complexe ET-37 (et ET-15) ont provoqué des cas groupés de méningococcies en Australasie, au Canada, aux Etats-Unis, ainsi que dans plusieurs pays européens, souvent chez l'adolescent et le jeune adulte. Ces 20 dernières années, des épidémies à groupe B ont eu lieu en Europe, en Amérique latine et en Nouvelle-Zélande, sur un fond endémique prédominant de la maladie. Presque partout dans le monde, les sérogroupes Y et W135 sont assez peu souvent la cause de méningococcies. Des observations récentes faisant cependant état de la survenue sur le mode endémique de méningococcies   groupe Y aux Etats-Unis et de flambées épidémiques   groupe W135 en Arabie saoudite et en Afrique subsaharienne, notamment au Burkina Faso, donnent à penser que ces sérogroupes sont en train de prendre de l'ampleur, tout au moins chez le jeune adulte.

Le portage rhinopharyngé de méningocoques est extrêmement fréquent chez l'adolescent et le jeune adulte (5 %-15 %), moins fréquent chez le jeune enfant, et relativement rare chez l'adulte (1 %). L'issue normale de la colonisation rhinopharyngée par le méningocoque est le portage temporaire plutôt que la maladie. Les conditions de passage du portage asymptomatique à l'invasion bactérienne sont méconnues, mais il est probable qu'interviennent des facteurs comme la virulence de la souche bactérienne, l'état immunitaire spécifique et non spécifique de l'hôte, l'interférence avec des infections virales, l'état nutritionnel et des facteurs environnementaux tels que la pollution atmosphérique (empoussièrement, tabagisme) et les conditions climatiques.

---

Dans la ceinture de la méningite, les épidémies se déclenchent typiquement pendant la saison sèche (janvier-mars) et s'achèvent au début de la saison des pluies (mai-juin). Entre deux épidémies majeures, les méningococcies sévissent souvent sous forme hyperendémique dans ces régions, avec des petites flambées et un grand nombre de cas sporadiques. Dans les pays à climat tempéré, le pic d'endémie méningococcique s'observe en hiver et au printemps.

### Agent pathogène

Les méningocoques sont des germes encapsulés, Gram-négatifs, aérobies, souvent associés par deux (diplocoques). Ils sont facilement isolés à partir des sécrétions rhinopharyngées et cultivés au laboratoire. On connaît au moins 12 sérogroupes, caractérisés d'après la capsule polysidique; les groupes A, B et C représentent environ 90 % des méningococcies. Les protéines de la membrane externe sont utilisées pour distinguer les sérotypes et les sous-types. Le typage génomique par le MLEET (*multilocus enzyme electrophoresis typing*) et le MLST (*multilocus sequence typing*) permettent de déterminer la parenté des souches à l'intérieur d'un complexe clonal; ces méthodes ont permis de mieux comprendre la dynamique du portage et de la propagation des méningocoques. La capsule polysidique et les lipopolysides (endotoxine) de la paroi bactérienne sont des facteurs importants de virulence. Les souches de groupe III du séro groupe A, les souches du complexe clonal ET-5 du séro groupe B et les souches du complexe clonal ET-37 du séro groupe C sont toutes des causes importantes de flambées méningococciques récentes.

*N. meningitidis* se transmet par les gouttelettes de Pflügge ou par contact direct avec les sécrétions respiratoires des malades ou des porteurs sains. Il n'existe aucun réservoir, ni animal, ni environnemental, pour ce micro-organisme.

Presque partout dans le monde le méningocoque reste très sensible à la pénicilline, qui est généralement l'antibiotique de première intention; dans les établissements de soins dont les moyens sont limités, on pourra préférer une dose unique de chloramphénicol en suspension huileuse. D'autres antibiotiques, la rifampicine par exemple, sont nécessaires pour éliminer la colonisation rhinopharyngée. On signale depuis quelques années l'apparition d'isolements de méningocoques dont la sensibilité à la pénicilline est diminuée, en Espagne notamment.

### Réponse immunitaire

Si l'immunité humorale joue un rôle essentiel dans la résistance aux méningocoques, le rôle de l'immunité T-dépendante est mal connu. La sensibilité aux méningococcémies est liée à l'absence d'anticorps bactéricides décelables. L'immunisation passive par les anticorps maternels protège le nourrisson contre les infections méningococciques pendant les premiers mois de la vie, les taux d'incidence élevés s'observant dans la tranche d'âge 6-12 mois. L'augmentation progressive de la proportion d'enfants porteurs d'anticorps bactéricides dans la tranche 2-12 ans coïncide avec la diminution de l'incidence des méningococcies dans cette même tranche d'âge. La persistance de la protection pourrait dépendre notamment de la présence d'anticorps bactéricides élaborés en réaction croisée à la présence d'antigènes microbiens et en réaction à la colonisation rhinopharyngée occasionnelle par des

---

souches de méningocoques. La protection est en général spécifique de groupe, et pour les sérogroupes A, C, Y et W135 elle apparaît comme largement due aux anticorps dirigés contre les polysides. Certains auteurs estiment que des titres en anticorps bactéricides anti-A et anti-C supérieurs à 1 µg/ml sont protecteurs.

### **Justification de la lutte par la vaccination**

*N. meningitidis* est l'une des causes les plus fréquentes de méningite bactérienne dans le monde et la seule bactérie capable de provoquer d'importantes épidémies de méningite. L'évolution rapide de la maladie aboutit souvent à la mort dans les 1 ou 2 jours, ou laisse des séquelles graves, même en cas de traitement manifestement optimal. La chimioprophylaxie peut éviter la survenue de cas secondaires parmi les sujets contacts proches, mais dans la mesure où les cas secondaires ne représentent que 1 %-2 % de l'ensemble des méningococcies, la chimioprophylaxie est de peu d'intérêt dans la lutte contre la plupart des formes endémiques et épidémiques. Etant donné que 5 %-15 % des enfants et des jeunes adultes sont des porteurs rhinopharyngés de méningocoques, la lutte anti-méningococcique par élimination chimiothérapique du portage rhinopharyngé est presque impossible, sauf dans de petites collectivités relativement fermées. Par conséquent, l'immunisation au moyen de vaccins bien tolérés et efficaces est le seul moyen rationnel pour lutter contre les méningococcies. La stratégie recommandée quand les vaccins ne sont pas disponibles est une meilleure prise en charge des cas.

### **Vaccins antiméningococciques**

**Vaccins polysidiques :** Les vaccins antiméningococciques polysidiques présents sur le marché international sont soit des vaccins bivalents (valences A et C), soit des vaccins tétravalents (valences A, C, Y et W135). Ces vaccins sont constitués de polysides capsulaires purifiés, thermostables et lyophilisés, issus des sérogroupes correspondants de méningocoques. La dose unique recommandée de vaccin reconstitué contient 50 µg de chacun des polysides. Ces vaccins sont très bien tolérés et très peu de réactions généralisées importantes ont été observées. Les réactions indésirables les plus fréquentes sont un érythème et une légère douleur au point d'injection pendant 1 à 2 jours. Une fièvre supérieure à 38,5°C s'observe chez 1 %-4 % des vaccinés. Aucune modification sensible de l'innocuité ou de la réactogénicité du vaccin n'a été observée entre les vaccins antiméningococciques bivalents ou tétravalents.

Les polysides des groupes A et C ont une efficacité à court terme de 85 %-100 % documentée chez l'enfant de 2 ans ou plus et chez l'adulte. A l'âge de 3 mois, aucun des vaccins polysidiques ne suscite une réponse en anticorps protecteurs fiable. Cependant, contrairement à ce qu'on observe avec d'autres vaccins polysidiques purifiés, les polysides du méningocoque de groupe A administrés de façon répétée au nourrisson et au jeune enfant, suscitent la formation d'anticorps associés à une protection contre les méningococcies à groupe A. En revanche, les vaccins contenant le polyside du groupe C n'ont pas une bonne immunogénicité chez les enfants de moins de 2 ans, et, administrés au jeune nourrisson, ces vaccins risquent ultérieurement d'induire une tolérance vis-à-vis de l'antigène du groupe C.



---

Les polysides des groupes Y et W135 ne sont apparus sûrs et immunogènes que chez l'enfant de 2 ans et plus. L'administration d'un vaccin bivalent ou tétravalent comportant respectivement les valences A et C ou A, C, Y et W135 suscite des réponses immunitaires indépendantes, spécifiques de groupe. La réponse en anticorps protecteurs est obtenue dans les 10-14 jours qui suivent la vaccination. Chez l'enfant d'âge scolaire et l'adulte, une dose unique de vaccin polyosidique comportant les valences A et C confère une protection pendant au moins 3 ans, tandis que chez l'enfant de moins de 4 ans, le degré de protection clinique et le titre en anticorps spécifiques diminuent rapidement pendant les 2-3 années suivant la vaccination par une seule dose de vaccin.

Les polysides du groupe B sont peu immunogènes, même lorsqu'ils sont conjugués à une protéine vectrice. Ce phénomène a été attribué à la similitude qui existe entre le polyside du groupe B et des antigènes du système nerveux central.

*Vaccins conjugués anti-groupe C* : On obtient une réponse immunitaire thymo-dépendante en conjuguant le polyside méningococcique spécifique du groupe C à une protéine vectrice. Trois vaccins conjugués anti-méningocoque groupe C (MCC) sont actuellement homologués au plan international. Deux de ces vaccins comportent le polyside lié à un dérivé non toxique de la toxine diphtérique obtenu par mutation (protéine CRM 197) et l'anatoxine tétanique sert de protéine vectrice dans le troisième de ces vaccins. Ces deux types de vaccin conjugué suscitent une augmentation du titre en IgG anti-capsulaires et induisent les lymphocytes B mémoires. A la fin de l'année 1999, la vaccination contre les méningococcies à groupe C au moyen de vaccins MCC a été introduite dans le programme national de vaccination au Royaume-Uni; l'incidence des infections méningococciques à séro-groupe C approchait alors les 2 pour 100 000 habitants. Les nourrissons ont été vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, tandis qu'une vaccination de rattrapage a été proposée aux enfants de 4-13 mois et aux adolescents. Au Royaume-Uni, des enquêtes sérologiques à grande échelle ont montré que 16 mois après la vaccination par une dose unique de vaccin MCC, 88 % des enfants de 1-2 ans étaient encore porteurs de titres protecteurs d'anticorps, ce taux atteignant 96 % chez les adolescents de 15-17 ans. D'après les données préliminaires d'un test de bactéricidie sur le sérum, 3 doses de vaccin MCC administrées au nourrisson à intervalles de 2 mois confèrent une protection de haut niveau. Après l'introduction de la vaccination MCC dans le calendrier des vaccinations systématiques du nourrisson et le déploiement à grande échelle de la vaccination de rattrapage chez les jeunes enfants et les adolescents, un déclin rapide des méningococcies à groupe C a été observé. Depuis le lancement au Royaume-Uni de ce programme d'immunisation par le vaccin MCC, et malgré une surveillance attentive, aucun signe de changement de prévalence des sérogroupes et des sérotypes parmi les isollements de méningocoques invasifs n'a été observé.

L'expérience acquise au Royaume-Uni confirme que l'innocuité des vaccins MCC actuels est excellente. Fort heureusement, la vaccination antérieure par un polyside du groupe C non conjugué ne compromet pas la réponse immunitaire vis-à-vis des vaccins MCC et aucun des vaccins MCC n'altère la réponse vis-à-vis des vaccins co-administrés du programme national de vaccination du Royaume-Uni. S'il est clair que ces vaccins induisent une mémoire immunologique, la période d'observation est trop courte pour pouvoir tirer des conclusions sur la durée de la protection dans les diverses classes d'âge. Compte tenu de ce que l'on sait maintenant du vaccin conjugué anti-*Haemophilus influenzae* type b, on peut s'attendre à ce que les vaccins MCC

---

confèrent des niveaux élevés de protection pendant au moins 10 ans après vaccination par 3 doses chez le nourrisson ou par une dose unique chez l'adolescent. De plus, on observe une concentration en anticorps muqueux anti-groupe C relativement élevée après vaccination, susceptible de prévenir la colonisation par les méningocoques du groupe C, et par conséquent de conférer une immunité collective.

### **Position de l'OMS sur les vaccins antiméningococciques**

Les recommandations de l'OMS concernant la production et le contrôle qualité des vaccins polysidiques antiméningococciques sont publiées dans la Série des Rapports techniques de l'OMS (N° 658, 1981) et les recommandations correspondant aux vaccins conjugués seront publiées sous peu dans la même série.

Les vaccins polysidiques antiméningococciques homologués sur le plan international, qu'ils soient bivalents (valences A et C) ou tétravalents (valences A, C, Y et W135), ont tous une innocuité documentée et une immunogénicité satisfaisante chez l'adulte et l'enfant de plus de 2 ans. En outre, ces vaccins sont relativement peu coûteux par rapport aux vaccins conjugués anti-groupe C qui deviennent disponibles. Si le polyside du groupe A peut susciter la formation d'anticorps et induire une mémoire immunologique même chez le très jeune enfant, le nourrisson doit recevoir 2 doses de vaccin comportant la valence A pour que le titre en anticorps élaboré soit satisfaisant; en absence de rappel ultérieur, ces titres reviennent au niveau observé avant vaccination dans les 18 mois.

Au moins 4 vaccinations pendant les 5 premières années seraient nécessaires pour assurer un titre en anticorps protecteur, mais l'innocuité et l'efficacité d'un tel schéma vaccinal ne sont pas connues. Le polyside du méningocoque groupe C n'est pas immunogène chez l'enfant de moins de 2 ans et les caractéristiques immunologiques des polysides des groupes Y et W135 semblent être comparables à celles du groupe C. Un certain nombre de caractéristiques des vaccins polysidiques actuellement disponibles limite donc leur intérêt dans les programmes de vaccination systématique du nourrisson.

La vaccination d'urgence par les vaccins polysidiques comportant les valences A et C ou A, C, Y et W135 est recommandée pour lutter contre les flambées épidémiques de méningococcie. Dans la mesure où ces flambées touchent plus spécifiquement certaines classes d'âge, la population que la vaccination devra cibler précisément peut varier avec la situation épidémiologique. Vu que dans la plupart des cas la vaccination d'urgence est consécutive à la survenue d'une flambée à méningocoque de groupe A, on peut aussi proposer une vaccination par les vaccins polysidiques associés aux enfants de moins de 2 ans. Cependant, quand il est prouvé que la flambée est due au groupe C, on envisagera si possible la protection de cette classe d'âge par les vaccins conjugués anti-groupe C.

Il ressort des expériences récentes qu'au cours des épidémies importantes de méningococcie, la capacité de production peut être trop faible, mettant en relief l'importance de stocks d'urgence suffisants de vaccins antiméningococciques appropriés localisés dans les régions où des épidémies majeures surviennent préférentiellement.

---

Aucun argument convaincant n'indique que les vaccins polysidiques confèrent une immunité collective par une diminution notable du portage. Par conséquent, au cours d'une flambée, tous les efforts doivent être tentés pour atteindre l'ensemble des personnes des groupes à haut risque susceptibles de bénéficier du vaccin.

Si la mise en œuvre de campagnes de vaccination de masse a contribué à réduire partout dans le monde les épidémies majeures de méningococcies à groupe A et groupe C, beaucoup reste encore à faire dans de nombreuses régions pour développer la surveillance et la capacité de réaction nécessaires pour pouvoir repérer les flambées et vacciner assez rapidement les populations touchées pour que le bénéfice retiré de l'intervention soit maximal.

Outre leur utilisation dans les campagnes de masse en situation d'urgence, les vaccins antiméningococciques sont également recommandés dans certains groupes connus pour être particulièrement exposés (unités des forces armées, camps d'entraînement, internats, voyageurs en zones d'épidémie) ainsi que chez certaines personnes atteintes d'une prédisposition immunologique aux méningococcies (splénectomisés et porteurs de déficit immunitaire héréditaire).

Chez l'enfant, la durée de la protection après administration d'une dose de vaccin polysidique comportant la valence A et/ou la valence C augmente avec l'âge, et à partir de l'âge de 4 ans la protection pourrait durer plusieurs années. Certains pays ont adopté la vaccination systématique des enfants d'âge scolaire mais on ne dispose pas d'évaluation satisfaisante de la durée de la protection en fonction de la situation. La seule étude qui évalue la durée de la protection dans une région à haut risque indique une lente diminution de l'efficacité sur 3 ans chez des enfants initialement vaccinés à 4 ans ou plus.

Depuis 1999, un vaccin conjugué anti-groupe C est disponible internationalement. Il s'est montré bien toléré et très efficace contre les méningococcies à groupe C, au Royaume-Uni par exemple. Contrairement au vaccin polysidique anti-groupe C, le vaccin conjugué anti-groupe C induit une réponse en anticorps satisfaisante et une mémoire immunitaire, même quand le nourrisson est vacciné à 2, 3 ou 4 mois. On n'observe pas l'apparition d'une tolérance chez les plus jeunes, ni d'une interférence avec les autres vaccins. La réponse immunitaire obtenue ne dépend pas d'une immunisation antérieure avec les vaccins polysidiques comportant la valence C, et les titres en anticorps protecteurs restent satisfaisants pendant plusieurs années. C'est pourquoi l'inclusion d'un vaccin conjugué anti-groupe C dans les programmes nationaux de vaccination sera envisagée dans les régions où les méningococcies à groupe C représentent un problème de santé publique considérable chez le jeune enfant. Chez l'enfant plus âgé et l'adolescent, les méningococcies à groupe C peuvent être prévenues par une dose unique de ce vaccin. Quand la maladie touche surtout l'enfant de plus de 2 ans ou lorsque les ressources sont limitées, on peut obtenir plusieurs années de protection par une injection unique de vaccin polysidique associant les valences A et C.

Un consortium public-privé regroupant un grand fabricant de vaccins et des organisations internationales a été créé pour accélérer la mise au point de vaccins conjugués anti-groupe A. Par rapport aux vaccins polysidiques actuels, le futur vaccin conjugué anti-groupe A devrait être plus efficace, en particulier chez les nourrissons, réduire le portage rhinopharyngé et susciter une protection plus longue.

Le prix des vaccins conjugués risque malheureusement de limiter leur utilisation dans de nombreux pays, ceux qui sont précisément les plus touchés par les méningococcies. On a évoqué le risque d'une diminution de la compétition et d'une augmentation du prix des vaccins dans la mesure où le nombre de fabricants et le nombre de produits sont limités. L'OMS encourage donc la réalisation d'études visant à optimiser l'utilisation, en fonction du contexte épidémiologique, des vaccins polysidiques actuellement disponibles contre les infections à méningocoque.

La première publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS parue dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire sous le titre : Vaccins anti-méningococciques : vaccins polysidiques et polysidiques conjugués. Note d'information de l'OMS : *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2002, 77: 331-339. Elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante : [www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7740.pdf](http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2002/wer7740.pdf)

### Mode d'emploi

	Polyosidique	Conjugué
Type de vaccin	Polyoside capsulaire bactérien purifié ( AC, AC/W135,Y)	Polyoside capsulaire bactérien purifié conjugué à une protéine (séro groupe C uniquement)
Nombre de doses	Une	Trois pour les nourrissons; une pour les enfants plus âgés
Calendrier	–	–
Rappels	Tous les trois à cinq ans	Aucun
Contre-indications	Réactions indésirables graves à la dose précédente	Réactions indésirables graves à la dose précédente
Réactions indésirables	Parfois réaction locale bénigne, légère fièvre	Parfois réaction locale bénigne, légère fièvre
Précautions particulières	Les enfants de moins de deux ans ne sont pas protégés par le vaccin	–

---

## Bibliographie de base

Centers for Disease Control and Prevention. Control and prevention of meningococcal disease and control and prevention of serogroup C meningococcal disease: evaluation and management of suspected outbreaks: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1997, 46:1-21.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention and control of meningococcal disease. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49(RR-7):1-10.

Détecter une épidémie de méningite à méningocoque dans les pays à forte endémicité en Afrique. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2000, 38:306-309. Elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/2000/wer7538.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2000/wer7538.pdf)

Moore PS, Plikaytis BD, Bolan GA, et al. Detection of meningitis epidemics in Africa: a population-based analysis. *International Journal of Epidemiology*, 1992, 21:155-162. Riedo FX, Plikaytis BD, Broome CV. Epidemiology and prevention of meningococcal disease. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1995,14:643-657.

World Health Organization Working Group. *Control of epidemic meningococcal disease: WHO practical guidelines* (1 st ed.) Lyon: Fondation Marcel Mérieux; 1995.

Wright P. Prévention de la méningite bactérienne aiguë dans les pays en développement. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1989,67:479-486 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1989/Vol67-No5/bulletin\\_1989\\_67\(5\)\\_479-486.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1989/Vol67-No5/bulletin_1989_67(5)_479-486.pdf)

---

# Vaccin anti-ourlien

## Résumé et conclusions

Les oreillons (ou parotidite épidémique) sont une maladie virale touchant principalement les glandes salivaires. Bien qu'il s'agisse surtout d'une maladie infantile bénigne, le virus ourlien peut également infecter les adultes, chez qui la méningite et l'orchite sont des complications relativement fréquentes. L'encéphalite et les séquelles neurologiques irréversibles sont des complications rares des oreillons. Dans la plupart des régions du monde, l'incidence annuelle des oreillons est comprise entre 100 et 1 000 pour 100 000 habitants, avec des pics épidémiques tous les 2 à 5 ans. On enregistre le pic d'incidence chez les enfants de 5 à 9 ans. On estime que l'infection naturelle par le virus ourlien confère une protection à vie.

Tous les vaccins anti-ourliens disponibles dans le commerce sont préparés à partir de souches vivantes atténuées du virus. Jusqu'ici, près de 500 millions de doses de vaccin anti-ourlien ont été administrées, principalement dans le monde industrialisé. En 2000, 106 pays/territoires ont indiqué utiliser le vaccin anti-ourlien dans leurs programmes nationaux de vaccination. Les meilleurs vaccins anti-ourliens se sont avérés sûrs et efficaces et là où l'on est parvenu à maintenir la couverture vaccinale, l'incidence des oreillons a été sensiblement réduite.

La vaccination anti-ourlienne à grande échelle est recommandée dans les pays disposant d'un programme de vaccination infantile efficace et de ressources suffisantes pour maintenir une couverture vaccinale élevée et où la diminution de l'incidence de cette maladie constitue une priorité de santé publique. Parce que l'OMS considère que l'élimination de la rougeole et la lutte contre la rubéole congénitale sont des priorités plus importantes que la lutte anti-ourlienne, elle recommande de n'introduire la vaccination anti-ourlienne que dans les pays qui ont, ou qui sont en train de mettre en place, des programmes de vaccination appropriés visant à éliminer la rougeole et à lutter contre la rubéole congénitale. Dans les pays qui décident d'utiliser le vaccin anti-ourlien, son association avec les vaccins antirougeoleux et antirubéoleux est donc recommandée.

Au plan national, les décisions visant à mettre en œuvre une vaccination anti-ourlienne à grande échelle doivent être fondées sur des analyses de coût-avantage soigneuses, notamment sur des analyses comparées des avantages présentés par la lutte anti-ourlienne et par la lutte contre d'autres maladies évitables grâce aux vaccins dans le pays en question. Du fait qu'une couverture vaccinale infantile insuffisante peut entraîner un glissement épidémiologique de l'incidence des oreillons vers des classes d'âge plus élevées, susceptible de conduire à une charge de morbidité plus importante que celle enregistrée avant l'introduction de la vaccination, la vaccination anti-ourlienne chez l'enfant doit viser un taux de couverture d'au moins 80 %.

---

Dans le cadre d'un programme national de vaccination, l'OMS recommande de faire des oreillons une maladie à déclaration obligatoire. Si une proportion importante de la population reste séronégative pour les oreillons, on prendra soin de vacciner les adultes dont on estime qu'ils présentent un risque particulier.

### Considérations de santé publique

Avant les années 60, les oreillons étaient une maladie infectieuse courante partout dans le monde, avec des incidences annuelles généralement comprises entre 0,1 % et 1 %, et jusqu'à 6 % dans certaines populations. Dans les climats chauds, c'est une maladie endémique toute l'année, tandis que dans les climats tempérés, les pics d'incidence s'observent en hiver et au printemps. Avec une mortalité générale de seulement 1 cas pour 10 000, il s'agit d'une maladie généralement bénigne, spontanément résolutive, même si des complications telles que méningite, encéphalite ou orchite peuvent s'observer. On retrouve une pléocytose asymptomatique (>5 leucocytes/mm) dans le liquide céphalorachidien de 50 % à 60 % des patients, tandis qu'une méningite symptomatique est rapportée dans jusqu'à 15 % des cas. L'encéphalite ourlienne concerne 0,02 %-0,3 % des cas. Si le taux de létalité de l'encéphalite ourlienne est faible, elle peut entraîner des séquelles irréversibles : paralysie, crises convulsives, paralysies des nerfs crâniens, sténose de l'aqueduc et hydrocéphalie. La surdité de perception provoquée par les oreillons est l'une des principales causes de surdité chez l'enfant, et touche près de 5 malades sur 100 000.

Une orchite, habituellement unilatérale, peut apparaître chez 20 % à 50 % des hommes qui contractent les oreillons après la puberté. Les deux testicules sont touchés dans près de 20 % de ces cas, mais l'orchite ourlienne est rarement associée à une altération irréversible de la fécondité.

L'oophorite et la mastite symptomatiques sont relativement rares et apparemment sans conséquences durables pour les malades. Le fait de contracter les oreillons au cours des 12 premières semaines de la grossesse est associé à une forte incidence (25 %) des avortements spontanés, bien qu'il n'y ait pas de cas connu de malformations faisant suite à une infection ourlienne contractée pendant la grossesse.

Dans près de 4 % des cas, la complication notifiée est une pancréatite, mais le rapport entre pancréatite ourlienne et diabète sucré reste hypothétique.

Avant la vaccination, les oreillons étaient une cause importante d'encéphalite virale. D'après des estimations suédoises, avant l'introduction de la vaccination systématique, les quelque 1 000 cas de méningite ourlienne survenant chaque année dans ce pays nécessitaient 20 000 jours d'hospitalisation et entraînaient 20 000 à 40 000 jours d'incapacité. Dans les pays où les vaccins anti-ourliens ont été introduits à la fin des années 60, l'incidence des oreillons a chuté de façon spectaculaire. La protection est due à la présence d'anticorps sériques spécifiques, qui persistent pendant plus de 10 ans après la vaccination. Toutefois, lorsque la couverture vaccinale est insuffisante, des flambées peuvent se produire, comme cela a été le cas aux États-Unis d'Amérique entre 1985 et 1987, lorsqu'on a enregistré une multiplication par 5 de l'incidence des oreillons. Cette augmentation était accompagnée d'un glissement de l'âge auquel on enregistrerait le pic d'incidence, qui de 5 à 9 ans était passé à des âges plus élevés.

---

L'augmentation la plus importante a été observée chez les 15-19 ans qui ont représenté plus du tiers de l'ensemble des cas notifiés durant cette période. Cette recrudescence a été la conséquence d'une faible couverture vaccinale dans la cohorte des enfants nés entre 1967 et 1977. Rien ne permet de penser qu'il y ait une diminution de l'immunité chez les personnes vaccinées.

En outre, les Etats où la vaccination anti-ourlienne était obligatoire pour scolariser les enfants ont eu une incidence divisée par 10 par rapport à ceux où elle ne l'était pas, ce qui laisse fortement à penser que la principale raison des flambées et du glissement de l'âge observés est l'absence de vaccination et non pas un défaut du vaccin.

En 2000, 106 pays ou territoires indiquaient utiliser le vaccin anti-ourlien dans leur programme national de vaccination, la plupart en le combinant avec les vaccins antirougeoleux et antirubéoleux (ROR). Toutefois, en Afrique et en Asie, seuls l'Égypte, le Brunéi Darussalam, Singapour et la Thaïlande avaient introduit la vaccination anti-ourlienne à grande échelle des enfants. Dans ces régions, l'incidence des oreillons reste élevée avec des pics épidémiques tous les 2 à 5 ans, touchant principalement les enfants de 5 à 9 ans.

### **L'agent pathogène et la maladie**

Le virus ourlien appartient à la famille des paramyxoviridés. C'est un virus sphérique dont le diamètre est en moyenne de 200 nm. Une membrane lipidique issue de la cellule hôte entoure la nucléocapside qui renferme un ARN simple brin. Deux constituants de sa surface, l'hémagglutinine-neuraminidase et la protéine de fusion, jouent un rôle dans la virulence. Les anticorps dirigés contre l'hémagglutinine-neuraminidase sont des anticorps neutralisant le virus. Quatre autres protéines de structure sont caractérisées, mais ce sont des protéines internes au virion dont on pense qu'elles ne constituent pas des cibles importantes d'une réponse immunitaire protectrice. Les dosages immuno-enzymatiques simples et fiables (ELISA), spécifiques des anticorps anti-ourliens, sont disponibles partout.

Le virus ourlien se réplique dans diverses cultures cellulaires et dans les œufs de poule embryonnés. En virologie diagnostique classique, l'isolement se fait en culture de cellules de rein de singe, de rein d'embryon humain ou de cellules HeLa. La présence du virus ourlien dans une culture cellulaire peut être décelée par le test d'inhibition de l'hémadsorption (IHA).

L'homme est le seul hôte naturel connu du virus ourlien. Ce dernier se propage par contact direct ou par voie aérienne, par des gouttelettes provenant des voies respiratoires supérieures, et exige pour être transmis un contact plus étroit que les virus de la rougeole ou de la varicelle. Les personnes qui ont les oreillons sont contagieuses pendant les 2 jours qui précèdent la tuméfaction des glandes salivaires et jusqu'à 9 jours après l'apparition de cette dernière. La durée de l'incubation est en moyenne de 16 à 18 jours, mais peut s'étendre sur 2 à 4 semaines. Les oreillons débutent par des symptômes non spécifiques tels que des myalgies, des céphalées, une sensation de malaise et une fièvre élevée, suivis au bout de 24 heures par la tuméfaction unilatérale ou bilatérale caractéristique des glandes parotidiennes.



---

En 1 à 3 jours, d'autres glandes salivaires sont visiblement touchées dans près de 10 % des cas. Au bout d'une semaine environ, la fièvre et les tuméfactions disparaissent et, sauf complication, la guérison est complète. Dans environ 30 % des cas, l'infection ne se traduit que par des symptômes non spécifiques ou est totalement asymptomatique. Chez les enfants de <2 ans, la plupart des infections sont infracliniques. Il n'y a pas de traitement spécifique.

### **Réponse immunitaire protectrice**

Il n'existe qu'un seul type sérologique de virus ourlien. En général, l'infection naturelle confère une protection à vie contre le virus, mais on a signalé des cas de récurrence des oreillons. On ne sait pas si des rappels dus à l'exposition au virus sauvage circulant dans la communauté sont une condition nécessaire de l'immunité à vie contre cette maladie. La confirmation sérologique de l'immunité est basée sur la mise en évidence d'une IgG sérique spécifique au moyen de dosages immunologiques faciles à se procurer. Chez les sujets immuns, les IgA sécrétées par la muqueuse rhinopharyngienne montrent une activité neutralisante contre le virus ourlien et sont considérées comme une défense de première ligne.

Des études effectuées dans plusieurs pays ont montré que la séroprévalence des anticorps anti-ourliens pouvait atteindre près de 90 % chez les sujets âgés de 14-15 ans. On peut donc dans ces populations considérer comme naturellement immunisées les personnes nées au moins 20 ans avant la mise en œuvre de la vaccination infantile à grande échelle. Toutefois, la séroprévalence chez l'adulte peut être très différente et dans certaines régions moins de 50 % d'entre eux possèdent des anticorps décelables. Les faibles séroprévalences observées dans la population adulte sont peut-être le reflet de différences dans : 1) les taux de transmission du virus ourlien; 2) la période écoulée depuis la dernière flambée; ou dans 3) les techniques d'échantillonnage ou de laboratoire. Les personnes considérées comme sensibles peuvent être vaccinées sans test de laboratoire préalable.

### **Raison d'être de la vaccination**

Si les décès dus aux oreillons sont rares, le fait que dans des communautés non vaccinées presque tout le monde est susceptible de contracter cette maladie et que cette dernière est associée à un certain nombre de complications, risque de représenter pour la société une charge économique importante.

Les études de coût/efficacité dont on dispose montrent que l'incorporation de vaccins anti-ourliens efficaces dans les programmes nationaux de vaccination est extrêmement rentable pour les sociétés des pays industrialisés. Par exemple, en Autriche, le rapport coût/avantages de la vaccination infantile systématique au moyen du vaccin Jeryl-Lynn est de 3,6. Des données supplémentaires sur le rapport coût/efficacité dans les pays en développement seraient utiles.

---

Des vaccins efficaces associés à une couverture vaccinale élevée permettent de réduire l'incidence de cette maladie jusqu'à des niveaux très faibles. Par exemple, en Finlande, les oreillons ont été éliminés en 1996 après 14 ans de vaccination systématique. La surveillance des effets indésirables n'a révélé aucune séquelle persistante ni aucun décès imputables au vaccin. En outre, malgré l'existence de quelques cas importés, aucun cas secondaire n'a été signalé, ce qui indique la présence d'une immunité durable dans la communauté.

### **Vaccins anti-ourliens**

Un vaccin préparé à partir de virus tué, homologué aux Etats-Unis d'Amérique en 1948 et utilisé entre 1950 et 1978, s'est avéré peu acceptable parce qu'il n'induisait qu'une immunité à court terme dont l'efficacité protectrice était faible. Depuis lors, des vaccins vivants atténués ont été mis au point aux Etats-Unis d'Amérique, en Fédération de Russie, au Japon et en Suisse. Différentes souches atténuées du virus ourlien sont employées pour la mise au point d'un vaccin vivant. De plus, toutes les préparations vaccinales réalisées à partir d'une souche parentale donnée de virus vaccinal ne sont peut-être pas identiques du fait de différences, par exemple au niveau du nombre de passages subis, des substrats cellulaires ou de la méthode de fabrication employés.

Après avoir été homologuée aux Etats-Unis en 1967, la souche Jeryl-Lynn a été recommandée pour la vaccination systématique dans ce pays en 1977. Ce vaccin a été mis au point après passage du virus sur des œufs de poule embryonnés, puis en cultures de cellules d'embryons de poulet. En 1992, il avait été administré à environ 135 millions d'enfants et d'adultes dans le monde. En 1995, le nombre de cas d'oreillons notifiés aux Etats-Unis ne représentait qu'environ 1 % de ce qu'il était avant la vaccination. Des études effectuées dans les pays industrialisés montrent que l'administration d'une dose unique de vaccin anti-ourlien préparé à partir de la souche Jeryl-Lynn entraîne des taux de séroconversion de 80 % à 100 %. Soixante-treize pour cent des enfants ayant reçu une dose d'un vaccin ROR contenant la souche Jeryl-Lynn étaient encore séropositifs au bout de 10 ans et demi. De la même façon, à la suite de l'administration de 2 doses à 5 ans d'intervalle, 86 % des personnes vaccinées sont séropositives 4 ans après la deuxième dose. Aux Etats-Unis, des études effectuées lors de flambées d'oreillons ont montré que l'efficacité protectrice de la souche Jeryl-Lynn contre les manifestations cliniques est comprise entre 75 % et 91 %.

Une étude rétrospective sur 10 ans portant sur les cas d'oreillons ayant nécessité une hospitalisation aux Etats-Unis n'a montré aucun risque accru de méningite à liquide clair chez les sujets ayant reçu le vaccin ROR contenant la souche Jeryl-Lynn.

En Allemagne, on a rapporté 0,1 cas de méningite pour 100 000 doses de vaccin anti-ourlien administrées.

---

La souche vaccinale Leningrad-3 mise au point dans l'ex-URSS a été propagée en culture de cellule de rein de cobaye et a ensuite subi un passage en culture d'embryons de caille japonaise. Elle est utilisée par le programme national de vaccination de l'URSS/la Fédération de Russie depuis 1980 et a servi à vacciner plus de 25 millions d'enfants. La souche vaccinale Leningrad-3 a permis d'obtenir des taux de séroconversion situés entre 89 % et 98 % chez les enfants âgés de 1 à 7 ans et une efficacité protectrice comprise entre 92 % et 99 %. En outre, un essai portant sur 113 967 enfants âgés de 1 à 12 ans a montré qu'il avait une efficacité protectrice de 96,6 % lorsqu'on l'a utilisé en urgence pour la prophylaxie au cours d'une flambée d'oreillons survenue en Fédération de Russie.

La souche Leningrad-3 a été encore atténuée en Croatie où on l'a adaptée à des cultures de fibroblastes d'embryons de poulet. Cette nouvelle souche appelée L-Zagreb est employée pour la production en Croatie et en Inde, et des préparations de cette souche ont été administrées à des millions d'enfants dans le monde. Les études effectuées sur la souche L-Zagreb en Croatie ont révélé des propriétés protectrices équivalentes à celles observées avec la souche Leningrad-3. En Croatie, entre 1988 et 1992, 90 cas de méningite à liquide clair ont été signalés pour 100 000 doses de ROR contenant la souche L-Zagreb du virus ourlien, tandis que la surveillance passive effectuée en Slovénie entre 1990 et 1996 a révélé une incidence correspondante de 2 pour 100 000 doses.

Le vaccin vivant anti-ourlien préparé avec la souche Urabe a été homologué pour la première fois au Japon, puis en France, en Belgique et en Italie. La souche Urabe est produite soit dans l'amnios d'œufs de poule embryonnés, soit en culture de cellules d'embryons de poulet. Des préparations vaccinales renfermant la souche Urabe ont été utilisées avec succès dans plusieurs pays et, depuis 1979, ont été administrées à plus de 60 millions de personnes. Les taux de séroconversion chez les enfants âgés de 12 à 20 mois sont compris entre 92 % et 100 %, et entre 75 % et 99 % chez les enfants de 9 mois. Une étude comparée effectuée au Royaume-Uni, en prenant des vaccins renfermant les souches Jeryl-Lynn ou Urabe en association avec des vaccins antirougeoleux et antirubéoleux, a montré que, 4 ans après une dose unique de vaccin ROR, les taux de séropositivité étaient encore de 85 % pour la souche Urabe et de 81 % pour la souche Jeryl-Lynn. Au Canada, les taux correspondants 5 à 6 ans après une dose unique de vaccin ROR étaient respectivement de 93 % et 85 %. Des cas de méningite vaccinale associée au vaccin préparé avec la souche Urabe ont entraîné son retrait dans certains pays. Au Royaume-Uni, on a estimé qu'il y avait 1 cas de méningite à liquide clair pour 11 000 doses administrées. Au Japon, on a rapporté les taux de près de 100 cas pour 100 000 doses de ROR contenant la souche Urabe, même s'ils variaient en fonction du fabricant. Les différences observées dans les taux signalés sont peut-être le reflet de différences au niveau de la surveillance ou dans la réactogénicité des souches vaccinales Urabe. Les préparations vaccinales fabriquées à partir des souches Urabe contiennent de multiples souches du virus ourlien, dont la neurovirulence peut être variable.

---

La souche Rubini a été homologuée pour la première fois en Suisse en 1985. Elle a été mise au point par passage en lignée cellulaire diploïde humaine, passages en série sur œufs de poule embryonnés, puis adaptée à la lignée de cellule diploïde humaine MRC-5. Les études effectuées au moyen d'ELISA classiques ont montré des taux de séroconversion et des TGM sensiblement plus faibles chez les gens ayant reçu le vaccin préparé avec la souche Rubini, par comparaison avec ceux vaccinés avec les souches Jeryl-Lynn et Urabe. Des observations récentes portant sur les vaccins préparés avec la souche Rubini laissent à penser qu'ils sont moins efficaces que ceux préparés avec les souches Jeryl-Lynn et Urabe. Une étude sur 3 ans effectuée en Suisse a montré que la souche Rubini ne conférait une protection que dans 6,3 % des cas, tandis que les vaccins préparés avec les souches Urabe et Jeryl-Lynn ont une efficacité de 73,1 % et 61,6 %, respectivement. Des résultats comparables ont été rapportés dans plusieurs autres études. L'une des explications que l'on peut apporter à ces mauvais résultats tient peut-être au grand nombre de passages (>30) subis, qui ont donné une souche trop atténuée. Au vu de ces données sur la séroconversion et l'efficacité, l'OMS recommande de ne pas utiliser la souche Rubini dans les programmes nationaux de vaccination.

Les souches de virus ourlien atténué qui ne sont employées que de façon limitée sont les suivantes : Hoshino, Torii et NKM-46. Elles posséderaient des propriétés immunogènes analogues à celles de la souche Urabe.

### **Réactions indésirables**

En général, les réactions indésirables au vaccin anti-ourlien sont rares et bénignes. Après une vaccination, les plus communes sont une parotidite et une légère fièvre. Toutefois, une fièvre modérée peut apparaître dans de rares cas et on a signalé des cas de méningite à liquide clair survenant à des fréquences extrêmement variables. Cette variabilité est non seulement le reflet de différences existant entre les souches et la préparation de ces dernières, mais aussi de différences dans la conception des études et dans la pratique clinique. L'apparition d'une méningite à liquide clair n'est pas immédiate (intervalle médian : 23 jours après la vaccination, avec un éventail de 18 à 34 jours, dans une étude du Royaume-Uni), ce qui limite parfois la possibilité qu'a la surveillance passive de détecter ces cas. Cette méningite vaccinale est spontanément résolutive en moins d'une semaine et ne laisse aucune séquelle. Des cas d'orchite et de surdité de perception ont été rapportés à la suite de la vaccination anti-ourlienne. Les données disponibles laissent à penser qu'il y a des différences spécifiques de souches quant aux réactions indésirables, mais ces données ne sont pas suffisamment solides pour qu'on puisse déconseiller l'usage de certaines souches. On a besoin de données plus complètes pour procéder à des estimations plus précises du nombre de cas de méningite à liquide clair enregistré chez les gens ayant reçu les différents types de vaccins anti-ourliens.

---

## Contre-indications

Il y a peu de contre-indications à la vaccination anti-ourlienne. Comme pour tous les vaccins vivants atténués, le vaccin anti-ourlien ne doit pas être administré à des sujets présentant une immunodéficiência ou une immunosuppression prononcée. Aucune lésion fœtale n'a été documentée à la suite de l'administration d'un vaccin anti-ourlien à des femmes enceintes. L'allergie à un constituant du vaccin, par exemple à la néomycine ou à la gélatine, est une contre-indication à l'administration de ce dernier.

## Position de l'OMS concernant les vaccins anti-ourliens

Les vaccins anti-ourliens actuellement disponibles provoquent des réactions indésirables diverses et ont une efficacité protectrice variable, mais tout porte à croire que les meilleurs d'entre eux sont extrêmement efficaces et sans danger. La primo-vaccination anti-ourlienne, plus particulièrement lorsqu'elle est associée au vaccin antirougeoleux et antirubéoleux comme on le recommande, est facile à adapter aux programmes de vaccination nationaux et n'interfère pas beaucoup avec les vaccins administrés simultanément. Lorsqu'ils sont inclus dans des programmes nationaux de vaccination efficaces, ces vaccins permettent d'obtenir une réduction spectaculaire de l'incidence des oreillons.

La décision d'introduire la vaccination anti-ourlienne doit être basée sur une évaluation de la charge de morbidité de cette maladie, de l'efficacité du vaccin et des caractéristiques des manifestations indésirables qu'il provoque, du coût du programme de prévention et des autres priorités en matière de prévention des maladies. Compte tenu de la morbidité modérée et de la faible mortalité de cette maladie, il est indispensable de disposer d'informations sur la charge de morbidité des oreillons (y compris leur conséquences socio-économiques) lorsqu'on décide de la priorité à accorder à la vaccination anti-ourlienne dans les programmes nationaux de vaccination. En ce qui concerne son efficacité, les autorités de santé publique doivent garantir que les préparations de vaccin anti-ourlien recommandées pour le programme national de vaccination ont une efficacité reconnue. Il ne convient pas d'utiliser des vaccins qui ne sont pas efficaces. Etant donné sa faible efficacité reconnue, la souche Rubini ne doit pas être employée dans les programmes nationaux de vaccination. Les personnes vaccinées antérieurement avec cette souche devront recevoir une dose d'un vaccin anti-ourlien efficace pour être protégées.

La quantité d'informations relatives aux manifestations post-vaccinales indésirables (MPI) après administration des différents vaccins contenant le virus ourlien est variable. Du fait que le vaccin anti-ourlien est habituellement administré en association avec les vaccins antirougeoleux et antirubéoleux (ROR), il est souvent difficile d'attribuer une manifestation indésirable donnée à la composante oreillons du vaccin. Toutefois, les données disponibles laissent à penser que les vaccins préparés à l'aide de certaines souches pourraient entraîner des taux plus élevés de méningite à liquide clair, fait qu'il convient d'étudier lorsqu'on décide d'introduire le vaccin anti-ourlien et qu'il s'agit de le choisir.

---

Néanmoins, ils ont conclu que, sur le plan de la sécurité, toutes les préparations vaccinales anti-ourliennes disponibles sont acceptables pour les programmes de vaccination.

### **Point de vue de l’OMS**

L’introduction de la vaccination anti-ourlienne systématique doit se voir accorder un degré de priorité élevé, tout comme d’autres options potentielles en matière de prévention. L’introduction du vaccin anti-ourlien dans les programmes nationaux de vaccination infantile ne doit être envisagée que dans les pays qui disposent, ou sont en train de mettre en place, des programmes de vaccination appropriés visant à éliminer la rougeole et à lutter contre la rubéole congénitale. Les pays qui envisagent d’inclure la vaccination anti-ourlienne dans leur programme national de vaccination doivent se fixer des cibles (élimination ou lutte) et concevoir leurs stratégies de vaccinations en conséquence.

### **Lutte contre les oreillons**

On peut réaliser un programme de lutte contre les oreillons en assurant une couverture vaccinale systématique importante au moyen d’un vaccin efficace administré aux enfants âgés de 12 à 18 mois. Il convient de noter que les enfants vaccinés à l’âge de 12 mois ou par la suite avec la plupart des vaccins anti-ourliens montrent des taux de séro conversion excellents. Des taux de couverture inférieurs à 70%-80% peuvent entraîner un glissement épidémiologique du fait que la circulation réduite (mais pas interrompue) du virus ourlien dans la communauté peut se solder par un nombre accru de cas chez les adultes n’ayant pas été immunisés par une infection naturelle. L’adjonction du vaccin antiourlien au programme de vaccination antirougeoleux et antirubéoleux, au moyen du vaccin associé au ROR, est judicieuse sur le plan logistique et ce vaccin ROR associé est vivement recommandé lorsqu’il est à un prix abordable et que l’approvisionnement est suffisant.

### **Élimination des oreillons**

Les stratégies visant à éliminer les oreillons peuvent comprendre:

- une couverture élevée (> 90%) par une première dose de vaccin contenant le vaccin anti-ourlien entre 12 et 18 mois;
- une seconde possibilité de vaccination; et
- des vaccinations de rattrapage dans les cohortes sensibles.

Dans les pays où la couverture par la première dose est suffisamment élevée (> 95%), il n’est pas nécessaire d’offrir une seconde possibilité. Si cette dernière est nécessaire, elle pourrait être administrée par le biais d’une seconde dose administrée systématiquement, ou en mettant en ouvre des campagnes de rattrapage périodiques. Enfin, si l’on met en ouvre une première campagne de rattrapage, la classe d’âge ciblée doit être déterminée en fonction de sa sensibilité aux oreillons.

Dans la plupart des populations non vaccinées, la majorité des enfants contractent les oreillons avant l'âge de 10 ans. Les pays qui prévoient d'utiliser le vaccin anti-ourlien au cours de campagnes de masse doivent être particulièrement attentifs à la planification de ces dernières et doivent notamment: procéder à un examen critique de la souche vaccinale choisie, fournir des directives relatives à la surveillance, à l'étude et à la prise en charge des MPI (qui ont tendance à se remarquer davantage au cours des campagnes); informer les agents de santé des taux de MPI attendus, promouvoir la vaccination dans la communauté et mener des activités d'éducation pour la santé.

La dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre : Vaccins anti-ourliens. Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2001, 76: 346-355; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante: [www.who.int/wer/pdf/2001/wer7645.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2001/wer7645.pdf)

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Vaccin vivant atténué
Nombre de doses	Une dose par voie sous-cutanée, en général sous forme de Vaccin ROR
Calendrier	Comme pour le vaccin antirougeoleux
Rappels	Pas de véritable rappel nécessaire
Contre-indications	Immunodéficience ou immunodépression avancées ; allergie à des constituants du vaccin tels que la néomycine ou la gélatine; à éviter pendant la grossesse, mais l'administration en cours de grossesse n'a toutefois pas donné lieu à des lésions foetales attestées
Réactions indésirables	Parotidite et fébricule, plus rarement fièvre modérée; une méningite aseptique peut se produire avec une fréquence très variable
Précautions particulières	Aucune

## Bibliographie de base

Informations complémentaires sur la sécurité des vaccins. *Deuxième partie : Fréquence de base des manifestations postvaccinales indésirables*. Genève, 2000 (document non publié WHO/V&B/00.36F); peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www584.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www584.pdf)

Arruda WO, Kondageski C. Aseptic meningitis in a large MMR vaccine campaign (590,609 people) in Curitiba, Parana, Brazil, 1998. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de Sao Paulo*.2001, 43(5):301-302.

Centers for Disease Control and Prevention. measles mumps rubella-vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella and congenital rubella syndrome and control of mumps. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1998, 47(RR-8): 1-57.

---

Chamot E, Toscani L, Egger P, Germann D, Bourquin C. Estimation of the efficacy of three strains of mumps vaccines during an epidemic of mumps in the Geneva Canton Switzerland. *Revue Epidemiologique Santé Publique*, 1998, 46(2):100-107.

da Cunha SS, Rodrigues LC, Barreto ML, Dourado I. Outbreak of aseptic meningitis and mumps after mass vaccination with MMR vaccine using the Leningrad-Zagreb mumps strain. *Vaccine*, 2002, 20(7-8):1106-1012.

Dourado I, Cunha S, Teixeira MG, Farrington CP, Melo A, Lucena R, Barreto ML. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with Urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *American Journal of Epidemiology* 2000, 151(5): 524-530.

Galazka AM, Robertson SE, Kraigher A. Les oreillons et le vaccine antiourlien : la situation dans le monde. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1999, 77:3-14 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1999/Vol77-No1/bulletin\\_1999\\_77\(1\)\\_3-14.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1999/Vol77-No1/bulletin_1999_77(1)_3-14.pdf)

National vaccination programme: vaccination against mumps – The Swiss Federal Office of Public Health recommends to no longer use vaccines with the Rubini strain, due to its low effectiveness. *Bulletin of the Swiss Federal Office of Public Health*, 2002, 16. Outbreak of aseptic meningitis associated with mass vaccination with a Urabe-containing measles-mumps-rubella vaccine: implications for immunization programs. *American Journal of Epidemiology*, 2000, 151(5):524-530.

Peltola H, Davidkin I, Paunio M, Valle M, Leinikki P, Heinonen OP. Mumps and rubella eliminated from Finland. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 284(20):2643-2647.

Plotkin SA, Wharton M. Mumps vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines* (3 rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp. 267-292.

Schlegel M, Osterwalder JJ, Galeazzi RL, Vernazza PL. Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. *British Medical Journal*, 1999, 319(7206):352.



---

# Vaccin anticoquelucheux

## Résumé et conclusions

La coqueluche est une maladie infectieuse extrêmement contagieuse provoquée par *Bordetella pertussis*. Cette bactérie est à l'origine de 20 à 40 millions de cas de coqueluche dans l'ensemble du monde, dont on estime que, chaque année, 200 000 à 400 000 sont mortels. La coqueluche peut survenir à n'importe quel âge, mais la plupart des cas graves et la majorité des cas mortels s'observent au cours de la petite enfance. La vaccination est le moyen le plus rationnel de combattre cette maladie. Depuis plusieurs décennies, les vaccins entiers inactivés utilisés dans les programmes nationaux de vaccination permettent de réduire de façon spectaculaire l'important impact que la coqueluche aurait autrement sur la santé publique. Ces vaccins sont actuellement produits dans plus de 40 pays, dont de nombreux pays en développement. La couverture par le vaccin anticoquelucheux est aujourd'hui d'environ 80 % dans l'ensemble du monde. En raison des réactions indésirables, fréquentes mais bénignes, que le vaccin entier suscite, et par crainte de voir également se produire de sérieux effets neurologiques de caractère aigu ou chronique, on s'est attaché à mettre au point une nouvelle génération de vaccins anticoquelucheux acellulaires. Ces vaccins, qui contiennent de 1 à 5 constituants différents de *B. pertussis*, se sont révélés efficaces et sont meilleurs que les vaccins entiers en ce qui concerne les réactions indésirables courantes. Les vaccins acellulaires sont donc désormais homologués dans plusieurs pays. D'un autre côté, des études profondes n'ont pas permis de confirmer l'existence d'un lien supposé entre les vaccins entiers et les rares cas de lésions neurologiques permanentes qui avaient été observés. Par ailleurs, les vaccins entiers sont bien meilleur marché que les vaccins acellulaires et les plus efficaces des 2 types de vaccin ont des performances analogues. Les vaccins entiers et les vaccins acellulaires sont habituellement administrés en association avec les anatoxines diphtérique et tétanique (DTC).

Depuis plus de 4 décennies, l'utilisation de vaccins anticoquelucheux entiers de qualité attestée dans les programmes de vaccination des nourrissons s'avère très efficace pour la prévention de la coqueluche dans le monde.

- Les vaccins entiers sont bien moins chers que les vaccins acellulaires. C'est pourquoi, dans de nombreux pays, ils sont encore considérés comme les plus adaptés aux programmes publics de vaccination.
- En ce qui concerne les effets secondaires graves, les 2 types de vaccin offrent le même degré de sécurité, mais les vaccins acellulaires provoquent moins de réactions indésirables que les vaccins entiers.

- 
- Les meilleurs vaccins acellulaires ou entiers sont d'une efficacité analogue, mais dans l'un et l'autre groupe, le degré d'efficacité obtenu peut varier dans des proportions importantes selon le vaccin utilisé. On ne peut faire de comparaison valable entre les différents vaccins d'un même groupe ou entre les vaccins des 2 groupes qu'en procédant à des études soigneusement conçues dans ce but. Jusqu'ici, aucun des essais proposés pour comparer les différents antigènes possibles ne représente la solution optimale pour une telle comparaison et on discute encore de la nature et du nombre des constituants qu'un vaccin anticoquelucheux acellulaire idéal devrait contenir.
  - L'OMS est favorable à l'utilisation de vaccins acellulaires de qualité attestée dans les pays où la vaccination contre la coqueluche n'est pas unanimement acceptée en raison des réactions provoquées par les vaccins entiers.
  - Les principaux obstacles à une utilisation plus générale des vaccins acellulaires sont leur coût élevé et les questions qu'on peut se poser au sujet de la durée de protection. Si ces problèmes peuvent être résolus de façon satisfaisante, cela aura à terme un effet favorable sur leur emploi.
  - Parmi les questions qui nécessitent encore des recherches, figurent la durée de la protection conférée par une première vaccination au moyen d'un vaccin entier ou acellulaire, les interférences éventuelles entre le vaccin acellulaire et les autres vaccins administrés en association avec lui, l'aptitude du vaccin acellulaire à produire une immunité de groupe et l'épidémiologie de la coqueluche dans la population adulte.

## Considérations de santé publique

Il se produit chaque année dans le monde quelque 20 à 40 millions de cas de coqueluche, dont 90 % dans des pays en développement. Pour 200 000-400 000 de ces malades, des nourrissons pour la plupart, la maladie est mortelle. A son début, ou période catarrhale, la maladie est extrêmement contagieuse, et le taux d'atteinte secondaire peut aller jusqu'à 90 % chez les contacts intradomiciliaires non immuns. Les malades non traités peuvent rester contagieux pendant 3 semaines ou davantage une fois que les quintes de toux caractéristiques se sont installées, mais la contagiosité diminue rapidement après le stade catarrhal. La coqueluche frappe surtout les enfants en bas âge et les nourrissons, les cas graves, voire mortels, s'observant principalement chez ces derniers. Chez les plus jeunes, les secousses expiratoires de toux peuvent être suivies d'une apnée. La bronchopneumonie est une complication relativement courante; les convulsions simples et l'encéphalopathie sont plus rares. Chez les grands enfants et les adultes, l'incidence de la coqueluche dépend de l'exposition à *B. pertussis* et de la couverture vaccinale de la population. Dans les pays occidentaux, environ 10 %-12 % des cas s'observent chez des >15 ans. Toutefois, on ne dispose guère de données fiables car, dans ces groupes d'âge il n'est pas rare que l'infection évolue de manière atypique sur le plan clinique ou passe même inaperçue. En outre, on n'a pas, la plupart du temps, de confirmation des cas suspects par examen de laboratoire. Il semble que les porteurs asymptomatiques de *B. pertussis* soient rares parmi les enfants, et même si l'on considère que les adolescents et les adultes constituent une source de contamination importante, on connaît fort mal la proportion de porteurs dans ces groupes d'âge.

---

Actuellement, environ 80 % des enfants sont vaccinés dans le monde contre la coqueluche et la plupart d'entre eux ont reçu le DTC entier, association dont l'usage est chaudement encouragé par le PEV. Dans les pays en développement, parmi les enfants âgés de <5 ans, la vaccination a ramené à environ 400 000 en 1997 la mortalité due à cette maladie, permettant d'éviter ainsi environ 750 000 décès.

L'administration d'un vaccin entier entraîne souvent (1 cas sur 2 à 10 injections) des réactions indésirables minimales telles qu'un érythème ou un œdème localisés, de la fièvre et de l'agitation. Les pleurs prolongés et les convulsions se voient plus rarement (<1 sur 100) et les épisodes d'hypotonicité-hyporeactivité sont rarissimes (<1 sur 2 000). Il peut y avoir une association chronologique entre l'encéphalopathie aiguë et la vaccination par un vaccin anticoquelucheux entier, mais elle est extrêmement rare (<1 cas sur 10,5 millions). Dans les années 70, ces problèmes d'innocuité ont conduit à remettre en cause ce vaccin aux yeux du corps médical et du public et, dans quelques pays industrialisés, le vaccin entier a même été retiré des programmes nationaux de vaccination, avec pour conséquence une recrudescence spectaculaire des cas de coqueluche. Ces dernières années, la mise sur le marché des vaccins acellulaires a conduit certains de ces pays à revenir au vaccin associé DTC, en remplaçant le vaccin anticoquelucheux entier par un vaccin acellulaire.

Au Royaume-Uni, la *national childhood encephalopathy study* (étude nationale sur l'encéphalopathie infantile) a montré que la vaccination par le DTC entraînait un risque légèrement accru d'encéphalopathie aiguë (principalement des convulsions). Toutefois, un examen détaillé ultérieur des résultats de toutes les études disponibles par un certain nombre d'instances, notamment l'Institut de médecine des États-Unis, le Comité consultatif australien sur les pratiques vaccinales et les associations de pédiatrie d'Australie, du Canada, des États-Unis et du Royaume-Uni a permis de conclure que les données ne mettaient en évidence aucun lien de cause à effet entre la vaccination par le DTC entier et les troubles chroniques du système nerveux chez l'enfant. Par conséquent, aussi inquiétants que puissent être, pour les parents comme pour les médecins, ces convulsions fébriles et ces épisodes d'hypotonicité-hyporéactivité, il n'y a aucune preuve scientifique que ces réactions entraînent des séquelles permanentes chez les enfants.

## L'agent pathogène

*Bordetella pertussis*, l'agent étiologique de la coqueluche, est un bacille Gram-négatif qui présente une affinité pour les muqueuses des voies respiratoires humaines. On n'a pas mis en évidence de variations antigéniques importantes. *B. pertussis* n'est pathogène que pour l'humain. La contamination s'effectue facilement lors d'un contact rapproché, principalement par l'intermédiaire des gouttelettes salivaires. Outre la toxine coquelucheuse, les autres facteurs de virulence sont l'hémagglutinine filamenteuse, les fimbriae et la pertactine. Après une période d'incubation de 7 à 10 jours, des symptômes catarrhaux apparaissent chez les sujets sensibles. Ils évoluent, dans les cas typiques, vers une période d'état caractérisée par des quintes de toux suivies d'une reprise inspiratoire paroxystique qui rappelle le chant du coq. Au cours de la phase paroxystique de la maladie, l'élimination de la bactérie par un antibiotique comme l'érythromycine, par exemple, ne va pas changer sensiblement l'évolution clinique. Jusqu'ici, il semble que les antibiotiques utilisés contre la coqueluche ne suscitent que très rarement une pharmacorésistance. En cas de suspicion

---

de coqueluche, il n'est pas rare qu'on ne parvienne pas à obtenir une confirmation bactériologique car les bacilles cultivables ne semblent pas persister au-delà de la période catarrhale, sans compter qu'ils ont également besoin de facteurs de croissance spéciaux pour pousser sur des milieux artificiels. Un autre germe, qui lui est très proche, *B. parapertussis*, peut parfois causer chez l'humain une affection bénigne analogue à la coqueluche.

### **Réponse immunitaire**

La maladie confère une protection de longue durée – mais pas forcément définitive – contre ses manifestations cliniques caractéristiques. Toutefois, la protection peut ne pas être totale puisque l'infection peut passer facilement inaperçue ou revêtir une forme atypique, notamment chez l'adulte. Par ailleurs, les nouveau-nés de mères ayant eu la coqueluche ne sont pas nécessairement protégés. Par conséquent, après une contamination, il pourrait être nécessaire qu'un sujet soit occasionnellement exposé aux souches circulantes de *B. pertussis* pour que son immunité se maintienne à un niveau élevé. On utilise parfois le titre des anticorps dirigés contre la toxine coquelucheuse ou l'hémagglutinine filamenteuse comme indicateur sérologique d'une protection, mais l'absence de corrélation avec l'immunité et de modèles animaux reconnus fait obstacle à l'évaluation des nouveaux candidats vaccins et rend difficile le contrôle de l'homogénéité de la production.

### **Justification de la lutte par la vaccination**

Avant que la vaccination anticoquelucheuse ne soit introduite dans les programmes nationaux de vaccination partout dans le monde, la maladie posait un sérieux problème de santé publique dans les pays développés et en développement. En raison du caractère extrêmement contagieux de la coqueluche, il y a toujours un grand nombre de cas secondaires parmi les contacts non immuns. Une antibiothérapie pratiquée à titre prophylactique au début de la période d'incubation permet habituellement de prévenir la maladie, mais la difficulté d'un diagnostic précoce, le coût de cette option et le souci d'ordre écologique que l'on peut avoir de ne pas favoriser l'apparition d'une pharmacodépendance limitent le traitement préventif à un certain nombre de contacts individuels bien déterminés.

### **Vaccins anticoquelucheux entiers**

La vaccination des nourrissons à l'aide de vaccins entiers selon les schémas agréés, généralement en association avec les vaccins antidiphtérique et antitétanique, s'est révélée efficace à 80 % voire davantage et, dans les pays où la couverture vaccinale est bonne, la morbidité et la mortalité coquelucheuses ont été ramenées à un faible niveau. Depuis quelques années cependant, on signale une remontée de l'incidence de la coqueluche dans un certain nombre de pays comme l'Australie, le Canada et les Etats-Unis ainsi que quelques pays d'Europe, notamment chez les grands enfants et les adultes. Ce sursaut reste largement inexpliqué, mais il est possible que, dans certains pays, l'emploi de vaccins de qualité suboptimale et les variations cycliques de la morbidité soient venus renforcer l'effet du déclin de l'immunité induite par la vaccination. S'il est vrai qu'en l'absence d'une couverture primovaccinale maintenue à un niveau élevé il y a en règle générale augmentation de la morbidité et

---

de la mortalité, notamment chez les plus jeunes, le regain de morbidité observé chez les sujets plus âgés a probablement d'autres explications, en particulier l'amélioration de la surveillance et une plus grande attention à ce problème. Par conséquent, si ce sont des expositions occasionnelles à *B. pertussis* qui contribuent à maintenir l'immunité conférée par le vaccin, il est concevable que la morbidité coquelucheuse puisse augmenter chez les grands enfants et les adultes qui vivent dans des communautés où les occasions d'exposition de ce genre restent en dessous d'un certain seuil critique. Dans les pays en développement, il est facile de se procurer des vaccins entiers de bonne qualité à un prix qui ne dépasse pas quelques centièmes de dollars US la dose. En outre, plusieurs de ces pays produisent eux-mêmes ces vaccins en quantité suffisante pour couvrir leurs besoins. Il faut que, dans le cadre de leur planification à long terme, ces pays étudient soigneusement les conséquences d'un passage à la production de vaccins acellulaires par rapport à la poursuite de celle des vaccins entiers. Les études consacrées à la rentabilité des vaccins entiers bénéficiant d'une homologation internationale attestent clairement de leur valeur dans les pays industrialisés. Du fait des incertitudes relatives à l'innocuité des vaccins entiers, la vaccination systématique contre la coqueluche est plutôt controversée dans certains pays et la conséquence en a été la mise au point d'une nouvelle génération de vaccins contenant seulement certains constituants bactériens, de préférence à la cellule entière inactivée.

### **Vaccins anticoquelucheux acellulaires**

Les premiers vaccins de ce type ont été développés au Japon et autorisés pour la vaccination des enfants de 2 ans ou plus en 1981, puis en 1989 pour celle des nourrissons à partir de 3 mois. La première association DTC (acellulaire) a été autorisée aux Etats-Unis en 1991, au début pour remplacer les rappels de DTC (entier) chez les enfants qui avaient déjà reçu leur première série de DTC. La vaccination à l'aide d'un vaccin acellulaire, à partir de l'âge de 2 mois avec ou sans anatoxines tétanique et diphtérique, est désormais inscrite au programme de vaccination systématique des enfants de plusieurs pays. On ignore si les vaccins acellulaires protègent aussi longtemps que les vaccins entiers. Les vaccins acellulaires étant moins réactogènes, il est probable que la vaccination anticoquelucheuse sera désormais mieux admise par le public et qu'elle aura par là même une influence positive sur son attitude vis-à-vis de la vaccination des enfants en général. En outre, cette moindre réactogénicité incite à envisager l'utilité de rappels ultérieurs. Les meilleurs vaccins entiers et acellulaires font preuve d'une efficacité analogue dans la prévention de la coqueluche. Tous les vaccins acellulaires contiennent la toxine coquelucheuse inactivée, la plupart du temps associée à l'hémagglutinine filamenteuse et parfois aussi à d'autres constituants bactériens comme les antigènes fimbriaux et la pertactine. Lors d'études de grande envergure récemment effectuées en Allemagne, en Italie et en Suède, les vaccins associés DTC (acellulaire) se sont révélés sensiblement moins réactogènes que leurs homologues entiers du point de vue des réactions fébriles, des convulsions et des épisodes d'hypotonicité-hyporéactivité. Des différences dans la conception des études, la préparation des vaccins et les populations étudiées rendent difficiles les comparaisons directes entre les divers vaccins acellulaires de même qu'entre vaccins acellulaires et vaccins entiers. On dispose désormais de plusieurs vaccins acellulaires, à administrer soit seuls, soit en association du type DTC, avec ou sans adjonction de vaccin contre l'hépatite B, de vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b ou de vaccin antipoliomyélitique. Il est probable que ces vaccins acellulaires ont très peu

---

de contre-indications. De même que dans le cas du DTC avec vaccin entier, les nourrissons porteurs du VIH doivent être vaccinés. Outre leur utilisation pour la primovaccination des nourrissons, les vaccins acellulaires, moins réactogènes, devraient accroître le nombre de candidats à la 4<sup>e</sup> et la 5<sup>e</sup> dose à l'âge de 2 ans (18-24 mois) et à 4-7 ans, lorsque ce rappel est recommandé.

### **Position de l'OMS sur les vaccins anticoquelucheux**

Les vaccins entiers et les vaccins acellulaires sont très différents eu égard à leur composition, leur mode de préparation et leur efficacité. Des essais cliniques exhaustifs ont toutefois montré que les plus efficaces de chaque catégorie sont capables de protéger contre les manifestations cliniques de la maladie plus de 80 % des personnes vaccinées. Si l'on peut assurer une forte couverture vaccinale pendant assez longtemps, ces vaccins permettront d'éliminer la coqueluche en tant que problème de santé publique. D'un autre côté, l'expérience récente montre qu'il importe de faire en sorte que la parfaite qualité des vaccins entiers destinés aux programmes nationaux de vaccination soit dûment attestée.

On n'a pas mis en évidence de lien de cause à effet entre la vaccination par les vaccins anticoquelucheux entiers ou acellulaires et la formation de lésions cérébrales permanentes voire la mort. En ce qui concerne des réactions telles qu'érythème et œdème au point d'injection, fièvre, agitation, pleurs prolongés, convulsions fébriles, ou épisodes d'hypotonie – hyporéactivité, les vaccins acellulaires apportent un mieux par rapport aux vaccins entiers. La généralisation des vaccins acellulaires et des études d'innocuité après mise sur le marché permettra d'obtenir une meilleure information sur la fréquence des réactions graves, si tant est qu'il y en ait.

Rien n'indique qu'il y ait d'interférence immunologique cliniquement significative entre le vaccin acellulaire et d'autres vaccins administrés simultanément en différents points. Néanmoins la réduction de l'immunogénicité du vaccin anti-*Haemophilus influenzae* type b lorsqu'il est associé à certains vaccins acellulaires est un sujet de préoccupation qui demande à être tiré au clair.

On sait peu de choses concernant la durée de la protection conférée par les vaccins entiers ou acellulaires dans les populations où ne se produisent pas d'infections à *B. pertussis* et où il n'y a pas de porteurs du bacille. De même, l'effet éventuel des divers vaccins sur la colonisation du pharynx par *B. pertussis* et sur les formes bénignes de coqueluche chez l'adolescent et l'adulte doit être établi de manière plus fiable, compte tenu du rôle que les jeunes adultes pourraient jouer dans l'épidémiologie de la maladie. Une surveillance accrue est nécessaire pour évaluer la protection réellement conférée à long terme par les vaccins entiers et les vaccins acellulaires.

Jusqu'ici, la plupart des études comparatives portant sur des vaccins acellulaires et des vaccins entiers ont été menées dans des pays industrialisés. En principe, les nouveaux vaccins DTC acellulaires devraient être parfaitement efficaces partout dans le monde. Toutefois, le coût de développement est beaucoup plus élevé pour les vaccins acellulaires que pour les vaccins entiers et il s'ensuit que leur prix unitaire les met pour l'instant hors de portée de la plupart des pays en développement.

---

D'un autre côté, dans les pays où, par crainte d'effets secondaires graves, on avait retiré le vaccin anticoquelucheux entier du vaccin associé DTC, le recours au vaccin acellulaire pourrait s'avérer nécessaire pour que la population accepte de voir réintégrer la vaccination contre la coqueluche dans les programmes nationaux de vaccination infantile.

La dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre : Vaccins anticoquelucheux : Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1999, 74(18): 137-142 ; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/1999/wer7418.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/1999/wer7418.pdf)

## Moded'emploi

Type de vaccin	Vaccin anticoquelucheux entier inactivé ou vaccin acellulaire <sup>1</sup>
Nombre de doses	Au moins trois doses pour la primovaccination administrées par voie intramusculaire en association avec les anatoxines diphtérique et tétanique
Calendrier	A 6, 10 et 14 semaines <sup>2</sup>
Rappels	DTCOq entre 18 mois et 6 ans <sup>3</sup>
Contre-indications	Réaction anaphylactique grave à la dose précédente ou à tout constituant
Réactions indésirables	Des réactions locales ou générales bénignes sont Courantes
Précautions particulières	-

<sup>1</sup> Le vaccin anticoquelucheux entier inactivé et le vaccin acellulaire peuvent être associés aux vaccins antidiphtériques, antitétanique, anti-hépatite B et anti-Hib pour constituer une préparation quadrivalente ou pentavalente.

<sup>2</sup> L'âge de primovaccination varie beaucoup d'un calendrier national à l'autre

<sup>3</sup> L'OMS recommande que, lorsque les ressources le permettent, une dose supplémentaire de DTCOq et à quel moment.

---

## Bibliographie de base

Les bases immunologiques de la vaccination. Module 4: La coqueluche. Genève, 1993 (document non publié WHO/EPI/GEN/93.14F); peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod4\\_f.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod4_f.pdf)

Informal consultation on the control of pertussis with whole cell and acellular vaccines. Geneva, 1999 (document non publié WHO/V&B/99.03; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9911.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9911.pdf)

Ivanoff B, Robertson SE. Pertussis: a worldwide problem. In: Brown F, Greco D, Mastrantonio P, Salmaso S, Wassilak S. Pertussis vaccine trials. Developmental Biological Standards, Basel: Karger; 1997. Vol. 89. pp.3-13.

Olin P, Rasmussen F, Gustafsson L, Hallander HO, Heijbel H. Randomized controlled trial of two-component, three-component and five-component acellular pertussis vaccines compared with whole-cell pertussis vaccines. Lancet, 1997, 350:1569-1577.

Surveillance de la coqueluche. Réunion mondiale, Genève, 16 au 18 octobre 2000 (document non publié WHO/V&B/01.19) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www657.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www657.pdf)

Salmaso S., Mastrantonio P, Tozzi AE, et al. Sustained efficacy during the first 6 years of life of 3-component acellular pertussis vaccines administered in infancy: The Italian experience. Pediatrics, 2001, 108:1-7.

Rapport sur la santé dans le monde, 2001 : La santé mentale : Nouvelle conception, nouveaux espoirs. Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse, ISBN 92 4 256201 7 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/whr/2001/fr/index.html](http://www.who.int/whr/2001/fr/index.html)



---

# Vaccins antipneumococciques

## Résumé et conclusions

Les infections pneumococciques constituent un problème majeur de santé publique à l'échelle planétaire. L'agent étiologique, *Streptococcus pneumoniae* (le pneumocoque) est entouré d'une capsule polysidique. Les différences dans la composition de cette capsule permettent de distinguer sérologiquement environ 90 types capsulaires, dont un certain nombre sont souvent liés à une infection pneumococcique, et d'autres plus rarement. Parmi les types invasifs d'infections pneumococciques, on peut citer les pneumonies, les méningites et les bactériémies fébriles; parmi les types non invasifs courants, les otites moyennes, les sinusites et les bronchites. Les infections pneumococciques tuent au moins 1 million d'enfants chaque année, dont une majorité dans des pays en développement. Dans le monde développé, ces maladies pèsent surtout sur les personnes âgées. Au nombre des états pathologiques comportant un risque accru d'infections pneumococciques graves figurent l'infection à VIH, la drépanocytose et divers types d'insuffisances chroniques. La vaccination est la seule arme dont on dispose pour éviter les infections pneumococciques. Devant l'apparition, ces derniers temps, d'une résistance généralisée des agents infectieux aux principaux antibiotiques, il devient nécessaire de mettre au point sans délai des vaccins antipneumococciques plus efficaces.

L'immunité consécutive à une infection pneumococcique est principalement dirigée contre le sérotype capsulaire en cause. Le vaccin antipneumococcique actuellement homologué est basé sur les 23 sérotypes les plus courants, contre lesquels le vaccin présente une efficacité protectrice globale d'environ 60 %-70 %. Les enfants de <2 ans et les personnes qui se trouvent dans divers états d'immunodéficience, par exemple par suite d'une infection à VIH, n'acquièrent pas systématiquement une immunité antipneumococcique après la vaccination, ce qui réduit la protection conférée par le vaccin chez certains des principaux groupes exposés aux infections pneumococciques. Toutefois, chez les personnes âgées en bonne santé, le vaccin polysidique assure une protection relativement efficace contre les infections pneumococciques invasives.

Des essais cliniques à grande échelle sont actuellement en cours afin d'expérimenter une nouvelle génération de vaccins antipneumococciques. Il s'agit d'associations protéine-polyoside, connues sous le nom de vaccins conjugués, qui contiennent 7-11 polyosides bien déterminés fixés sur un support protéique et qui induisent une réponse immunitaire dépendant des cellules T. Ces vaccins devraient avoir un effet protecteur même chez les enfants de <2 ans et être capables de réduire la transmission du pneumocoque par un effet d'immunité de groupe.

---

Le vaccin antipneumococcique polysidique actuellement homologué s'est révélé capable de protéger les adultes et les enfants de >2 ans contre les infections pneumococciques invasives, et il est recommandé de l'administrer aux adultes et aux enfants très exposés au risque d'infection pneumococcique. Il s'agit en particulier de malades ayant subi une splénectomie et de sujets présentant une insuffisance chronique ou une drépanocytose, ainsi que des personnes âgées.

Les porteurs du VIH sont exposés à un risque élevé d'infection pneumococcique invasive. On procède actuellement à l'évaluation de l'efficacité protectrice du vaccin dans cette population. L'administration du vaccin aux enfants de <2 ans et aux femmes enceintes reste controversée et demande à être étudiée plus avant.

En raison de sa moindre immunogénicité et des incertitudes concernant son efficacité réelle chez les enfants de <2 ans, le vaccin polysidique actuel n'est pas recommandé pour la vaccination systématique des enfants appartenant à cette tranche d'âge. Malheureusement, cela exclut le groupe le plus important à vacciner contre les infections pneumococciques, à savoir les enfants en bas âge des pays en développement.

En raison de l'impact que pourrait avoir sur la santé publique un vaccin efficace contre les infections pneumococciques, l'OMS estime qu'il est de toute première priorité de mettre au point un vaccin conjugué antipneumococcique qui soit sans danger, efficace et au juste prix. On ne pourra planifier son utilisation dans le détail que lorsqu'on connaîtra les résultats des essais destinés à évaluer son effet protecteur. Dans l'intervalle, il est nécessaire d'obtenir dans les meilleurs délais davantage d'informations sur l'épidémiologie des infections pneumococciques et la charge qu'elles représentent, en particulier dans les pays en développement.

## Considérations générales

### *Impact sur la santé publique*

Les infections pneumococciques sont une cause majeure de morbidité et de mortalité dans l'ensemble du monde. Les pneumonies, les bactériémies fébriles et les méningites sont les manifestations les plus courantes des infections pneumococciques invasives, l'invasion, quand elle se limite aux voies respiratoires, pouvant se traduire par une infection de l'oreille moyenne, une sinusite ou une bronchite à répétition. Les pneumocoques non invasifs donnent lieu à des manifestations cliniques généralement moins graves mais beaucoup plus fréquentes. Ainsi, rien qu'aux Etats-Unis, 7 millions de cas d'otite moyenne sont attribués chaque année au pneumocoque. Si toutes les tranches d'âge peuvent être touchées, c'est chez les enfants en bas âge et les personnes âgées que l'on note la proportion la plus élevée d'infections pneumococciques. En outre, les personnes qui souffrent d'infections chroniques très diverses ou d'immunodéficience sont davantage exposées au risque. Dans les pays en développement, les nourrissons de <3 mois sont particulièrement exposés, surtout à la méningite pneumococcique.

Malgré l'importance des infections pneumococciques, on ne dispose que d'informations fragmentaires sur la charge de morbidité qu'elles représentent, en particulier pour les pays en développement. Cela tient en partie au problème fondamental de l'établissement d'un diagnostic étiologique dans les cas de pneumonie.

---

Quoi qu'il en soit, en se fondant sur les données disponibles, on évalue à 2,6 millions le nombre d'enfants de <5 ans qui meurent chaque année d'une infection respiratoire aiguë. Le pneumocoque est responsable de plus de 1 million de ces décès, pour la plupart dans des pays en développement où la bactérie est probablement le germe le plus meurtrier chez les enfants en bas âge. En Europe et aux Etats-Unis, la pneumonie pneumococcique est la pneumonie bactérienne qui se contracte le plus facilement au sein de la communauté, puisqu'on estime qu'elle touche chaque année environ 100 adultes pour 100 000, les chiffres correspondants pour la bactériémie fébrile et la méningite étant respectivement 15-19 pour 100 000 et 1-2 pour 100 000. Le risque de contracter une ou plusieurs de ces maladies est beaucoup plus élevé chez les nourrissons et les personnes âgées. Même dans les régions économiquement développées, la mortalité des infections pneumococciques invasives est élevée. Chez l'adulte, le taux de mortalité de la pneumonie pneumococcique est de 10 % 20 % et peut dépasser 50 % dans les groupes à haut risque. La pneumonie est de loin la cause la plus fréquente de décès par infection pneumococcique dans le monde.

### **L'agent pathogène**

*Streptococcus pneumoniae* est un coque encapsulé Gram-positif. Selon les différences de composition de la capsule polysidique, on distingue environ 90 sérotypes. Cette capsule est un facteur de virulence essentiel. La majorité des infections pneumococciques du nourrisson est imputable à un petit nombre d'entre eux, qui peuvent varier d'une région à l'autre. Les données actuelles donnent à penser que les 11 sérotypes les plus courants sont à l'origine d'au moins 75 % des infections invasives dans l'ensemble des régions. Le pneumocoque se transmet par contact direct avec les sécrétions respiratoires des malades et des porteurs sains. En cas d'exposition à des pneumocoques, l'issue normale est une colonisation nasopharyngée passagère plutôt qu'une maladie, mais il arrive que les bactéries envahissent les sinus ou l'oreille moyenne, ou qu'il se produise une bactériémie par suite de la pénétration de la muqueuse lorsque le sujet est réceptif aux sérotypes en cause. La résistance qu'opposent les pneumocoques aux antibiotiques majeurs tels que les pénicillines, les céphalosporines et les macrolides pose un problème grave qui gagne rapidement l'ensemble du monde. Les laboratoires ordinaires de microbiologie clinique disposent de moyens permettant d'identifier *S. pneumoniae* sur la base de la croissance de la bactérie dans des milieux de culture traditionnels, mais un sérotypage ne peut être pratiqué que dans des laboratoires de référence.

### **Réponse immunitaire protectrice**

L'immunité protectrice est essentiellement le fait des anticorps anticapsulaires spécifiques de type, encore que les corrélats sérologiques de l'immunité soient plutôt mal définis. Les antigènes polysidiques de la capsule ne suscitent pas systématiquement des titres d'anticorps protecteurs chez les enfants de <2 ans, ni chez les sujets dont les défenses immunitaires sont sérieusement compromises. En outre, les polysides ne font pas apparaître la mémoire immunitaire qui est nécessaire pour obtenir une réponse lors des rappels ultérieurs. La gamme des types capsulaires les plus répandus varie en fonction de l'âge, de l'époque et de la zone géographique, mais les sérotypes courants se retrouvent régulièrement un peu partout dans le monde. Le vaccin antipneumococcique polyvalent actuellement homologué contient les antigènes de 23 des sérotypes les plus fréquemment à l'origine d'infections invasives dans l'ensemble du monde.

---

## Raison d'être de la vaccination contre les infections Pneumococciques

Les infections pneumococciques sont à l'origine d'un grand nombre de pathologies importantes chez l'homme, qui vont d'infections banales des voies respiratoires supérieures à des manifestations invasives graves telles que pneumonie, méningite ou septicémie, et elles posent donc un problème majeur de santé publique dans l'ensemble du monde. Dans les pays développés, elles déterminent une charge de morbidité qui pèse surtout sur les personnes âgées, alors que dans les pays en développement les infections pneumococciques touchent essentiellement les enfants en bas âge. Avec l'amélioration incessante des techniques médicales salvatrices et l'accroissement de l'espérance de vie, les infections pneumococciques se banalisent et leur coût pour la société augmente. A l'exception des vaccins, il n'existe pas de mesures de santé publique qui puissent avoir un impact significatif sur l'incidence de ces infections. L'augmentation de la résistance des pneumocoques aux principaux anti-infectieux et la facilité avec laquelle les souches résistantes se propagent à travers le monde mettent en relief la nécessité de lutter contre ces maladies par la vaccination.

Le vaccin antipneumococcique polyvalent actuellement disponible possède une efficacité protectrice d'environ 60 %-70 % vis-à-vis des sérotypes qu'il contient. Son efficacité protectrice contre les infections pneumococciques invasives est attestée chez les personnes âgées immunocompétentes vivant en institution, de même que chez les malades splénectomisés ou porteurs d'une drépanocytose. La rentabilité d'une vaccination généralisée des malades ayant déjà fait une pneumonie, exposés au risque de pneumonie, ou encore âgés de 65 ans et plus, est attestée, tout au moins aux Etats-Unis. Toutefois, la durée de la protection conférée aux personnes âgées et aux sujets immunodéprimés est relativement courte. Les nourrissons réagissent mal à ce vaccin. Par ailleurs, le vaccin n'a pas d'effets sensibles sur le portage nasopharyngé et, par conséquent, il ne produit pas d'immunité de groupe. Ces inconvénients importants soulignent la nécessité de mettre au point de meilleurs vaccins antipneumococciques.

Les vaccins antipneumococciques conjugués sont actuellement soumis à des essais cliniques dans diverses régions du monde, et lors du premier essai de phase 3 effectué aux Etats-Unis, l'un de ces vaccins s'est révélé très efficace contre une infection pneumococcique invasive (définie par une hémoculture ou une culture de LCR positive). Il est probable que ces vaccins conjugués permettront de résoudre la plupart des problèmes que pose le vaccin polysidique. Comparativement au vaccin polysidique, les vaccins conjugués permettent d'envisager une meilleure maîtrise des infections pneumococciques, quel que soit l'âge, notamment en ce qui concerne les sérotypes qui font le plus souvent preuve d'une résistance à de multiples anti-infectieux.

---

## Vaccins antipneumococciques

### (i) *Le vaccin actuellement homologué*

Dans chaque dose (0,5 ml) de vaccin polysidique polyvalent, il y a 25 microgrammes de polyside capsulaire purifié provenant de chacun des 23 sérotypes capsulaires de *S. pneumoniae* globalement responsables de la plupart des cas (90 %) d'infection pneumococcique grave dans les pays occidentaux industrialisés. Les différentes versions commercialisées de ce vaccin sont pratiquement identiques. Une seule injection intramusculaire ou sous-cutanée suscite dans les 2-3 semaines et chez la plupart des adultes en bonne santé une réponse en anticorps relativement bonne (60 %-70 %). Chez les enfants de <2 ans et les sujets immunodéprimés, la réponse immunitaire n'est pas fiable. Chez la femme enceinte, les anticorps suscités par la vaccination passent chez l'enfant par le placenta et le lait maternel. On ne sait toutefois pas encore si la vaccination maternelle protège vraiment le nouveau-né contre les infections pneumococciques.

Le vaccin polysidique polyvalent est recommandé pour certains groupes de population âgés de >2 ans et présentant un risque accru d'infection pneumococcique. Ces groupes sont constitués de personnes âgées en bonne santé (>65 ans), en particulier celles qui vivent en institution, et de malades souffrant de divers types d'insuffisance chronique, de diabète ou de certaines immunodéficiences. Chez certains groupes importants courant un risque élevé d'infection pneumococcique, le vaccin n'est guère efficace : personnes souffrant d'otites moyennes à répétition, d'affections hématologiques malignes ou d'alcoolisme chronique. On peut envisager une revaccination au bout de 3-6 ans chez certains groupes à haut risque tels que les sujets splénectomisés ou présentant un syndrome néphrotique dont on sait que l'immunité postvaccinale décroît rapidement.

Parmi les effets secondaires indésirables, on peut citer un certain endolorissement au point d'injection et plus rarement une fébricule. La revaccination dans un délai inférieur à 3 ans peut provoquer des réactions plus sérieuses et elle n'est donc pas recommandée chez les personnes immunocompétentes.

### (ii) *Vaccins antipneumococciques candidats*

Plusieurs producteurs sont actuellement en train de mettre au point des vaccins antipneumococciques reposant sur la conjugaison de certains polysides capsulaires à un support protéique comme, par exemple, une anatoxine bactérienne. Ce support protéique induit, vis-à-vis des polysides, une réponse immunitaire dépendant des cellules T qui conduit à l'apparition d'une mémoire immunitaire et à un renforcement de l'immunité en cas d'injections répétées. Etant donné que les vaccins polysidiques actuels peuvent également être utilisés pour stimuler la réponse aux vaccins conjugués, une utilisation conjointe de ces vaccins peut à l'avenir constituer une option économique. Les vaccins conjugués qui en sont actuellement à un stade avancé de développement contiennent 7-11 sérotypes capsulaires qui représentent les pneumocoques invasifs les plus fréquents responsables d'affections chez l'enfant. On n'a pas observé de compétition immunologique importante entre les antigènes qui les composent. Comme dans le cas du vaccin polysidique, les vaccins conjugués ne protègent que contre les sérotypes qu'ils contiennent, mais ils suscitent des titres d'anticorps plus élevés et une meilleure réponse immunitaire chez les nourrissons et

---

les sujets immunodéficients. Plusieurs vaccins conjugués candidats ont passé avec succès les phases de développement relatives à leur innocuité et à leur pouvoir immunogène, et les résultats du premier essai d'efficacité d'un vaccin conjugué montrent qu'il confère aux nourrissons une excellente protection contre les infections pneumococciques invasives. Comme dans le cas des vaccins anti-*Haemophilus influenzae* b, les vaccins antipneumococciques conjugués se sont révélés capables de protéger non seulement contre les infections invasives, mais également de supprimer le portage nasopharyngé. Par conséquent, ces vaccins pourraient peut-être même prévenir une infection pneumococcique non invasive et réduire la transmission bactérienne au sein de la communauté. Cet effet d'immunité de groupe conférerait un avantage considérable aux vaccins conjugués.

Il est possible, théoriquement du moins, que l'utilisation à grande échelle des vaccins conjugués modifie la répartition des sérotypes les plus courants au détriment de ceux qui sont visés par le vaccin et en faveur de sérotypes moins fréquemment rencontrés. Cette possibilité mérite une étude minutieuse et c'est une des raisons pour lesquelles il faut continuer à développer activement d'autres stratégies de vaccination antipneumococcique, comme celle dite de l'antigène protéique commun. Théoriquement, ces antigènes communs devraient pouvoir induire une protection universelle contre toutes les infections pneumococciques, quel que soit le sérotype en cause.

## Position de l'OMS sur les vaccins antipneumococciques

### (i) *Le vaccin polysidique*

L'innocuité des vaccins polysidiques actuels est parfaitement attestée chez les grands enfants et les adultes, à l'exception des femmes enceintes. Dans les pays développés, ils se révèlent efficaces contre les infections pneumococciques graves chez les enfants de >2 ans et chez certains groupes d'adultes ou de personnes âgées exposés à un risque particulier. Les principales indications des vaccins polysidiques sont :

- la protection des personnes âgées, en particulier celles qui vivent en institution ;
- des malades présentant diverses insuffisances chroniques ;
- certaines immunodéficiences ;
- la prévention des infections pneumococciques pouvant survenir chez des malades qui se remettent d'une pneumonie pneumococcique attestée ou supposée ;
- chez les enfants très exposés au risque d'infection pneumococcique tels que ceux qui ont subi une ablation de la rate ou qui présentent une drépanocytose.

L'absence presque complète d'information sur la charge de morbidité due aux infections pneumococciques chez les adultes et la population âgée des régions en développement montre qu'il est nécessaire d'entreprendre sans délai des études plus approfondies sur l'épidémiologie et la charge morbide des infections pneumococciques. Des essais de phase 3 bien conçus devraient permettre d'obtenir des renseignements à la fois sur l'efficacité du vaccin et sur la charge de morbidité.

---

Le vaccin polysidique n'est pas utilisé dans les pays en développement où une grande partie de la charge de morbidité due aux infections pneumococques pèse sur les <2 ans. En raison de la faible réponse immunitaire que ce vaccin suscite chez les <2 ans, le vaccin polysidique n'est pas recommandé pour une utilisation systématique dans les programmes nationaux de vaccination infantile. On étudie actuellement la possibilité d'une protection qui serait conférée par ce vaccin aux nouveau-nés grâce à la vaccination systématique des femmes enceintes.

(ii) *Vaccins antipneumococques candidats*

D'après certaines considérations immunologiques et en fonction des résultats des essais d'innocuité, d'immunogénicité et d'efficacité, les vaccins conjugués semblent être plus efficaces que le vaccin polysidique pour la prévention des infections pneumococques de l'enfant.

La première publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre : Vaccins antipneumococques : Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1999, 74 : 177-184 ; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/1999/wer7423.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/1999/wer7423.pdf)

### **Bibliographie de base**

Brichacek B, Swindells S, Janoff EN, Pirruccello S, Stevenson M. Increased plasma HIV-1 burden following antigenic challenge with pneumococcal vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 174:1191–1199.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of pneumococcal disease. recommendations of the Advisory Committee on Immunization (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1997, 46(RR-8):1–21.

Dagan R, Melamed R, Muallem M, et al. Reduction of nasopharyngeal carriage of pneumococci during the second year of life by a heptavalent conjugate pneumococcal vaccine. *Journal of Infectious Diseases*, 1996,174:1271–1278.

Davidson M, Parkinson AJ, Bulkow LR, Fitzgerald MA, Peters HV, Parks DJ. The epidemiology of invasive pneumococcal disease in Alaska, 1986-1990 – Ethnic differences and opportunities for prevention. *Journal of Infectious Diseases*, 1994, 170:368–376.

Fedson DS, Musher DM, Eskola J. Pneumococcal vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA eds. *Vaccines* (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp. 553–607.

King JC, Vink PE, Farley JJ, et al. Comparison of the safety and immunogenicity of a pneumococcal conjugate with a licensed polysaccharide vaccine in human immunodeficiency virus and non-human immunodeficiency virus-infected children. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1996, 15:192–196.

---

Klein JO. The epidemiology of pneumococcal disease in infants and children. *Review of Infectious Diseases*, 1981, 3:246–253.

O'Brien KL, Steinhoff MC, Edwards K, Keyserling H, Thoms ML, Madore D. Immunologic priming of young children by pneumococcal glycoprotein conjugate, but not polysaccharide, vaccines. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1996, 15:425–430.

O'Dempsey TJD, Mcardle TF, Lloyd-Evans N, Baldeh I, Lawrence BE, Secka O, Greenwood B. Pneumococcal disease among children in a rural area of West Africa. *Pediatric Infectious Diseases Journal*, 1996, 15:431–437.

Preventing pneumococcal disease among infants and young children. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2000, 49(RR-9);1–38.

*Report of the meeting on maternal and neonatal pneumococcal immunization.* Genève, 1998 (document non publié WHO/VRD/GEN/98.01) Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

Zangwill KM, Vadheim CM, Vannier AM, Hemenway LS, Greenberg DP, Ward JI. Epidemiology of invasive pneumococcal disease in Southern California: Implications for the design and conduct of a pneumococcal conjugate vaccine efficacy trial. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 174:752–759.



---

# Vaccin antipoliomyélitique

## Stratégies de santé publique

La poliomyélite est une maladie infectieuse provoquée par poliovirus. Elle frappe à n'importe quel âge, mais affecte surtout les enfants de moins de trois ans (50 % à 70 % des cas) et peut entraîner des paralysies. Il existe trois types d'agent causal : les poliovirus de type 1, 2 et 3. Le virus pénètre généralement dans l'organisme par la cavité buccale et se multiplie ensuite dans la gorge et les intestins. La période d'incubation dure de 4 à 35 jours ; les symptômes initiaux comprennent fièvre, fatigue, céphalées, vomissements, constipation (ou, moins souvent, diarrhée), raideur de la nuque et douleurs dans les extrémités. Une fois installé dans l'organisme, le poliovirus peut pénétrer dans le sang et envahir le système nerveux central, se propageant le long des fibres nerveuses. En se multipliant, il détruit les neurones moteurs qui activent les muscles. Ces cellules nerveuses ne se régénérant pas, les muscles atteints cessent de fonctionner. Des douleurs musculaires, des spasmes et de la fièvre accompagnent l'apparition rapide d'une paralysie flasque aiguë. La paralysie d'origine poliomyélitique est presque toujours irréversible. Les muscles des jambes sont plus souvent touchés que ceux des bras. Une paralysie plus étendue, frappant le tronc et les muscles du thorax et de l'abdomen, peut entraîner une quadriplégie. Dans les cas les plus graves, souvent à issue fatale, le poliovirus s'attaque aux neurones moteurs du tronc cérébral, réduisant la capacité respiratoire et rendant la déglutition et la parole difficiles (poliomyélite bulbaire). En l'absence d'une assistance ventilatoire adaptée, cette forme de poliomyélite peut entraîner le décès par asphyxie.

En 1988, l'Assemblée mondiale de la Santé s'est fixé comme but l'éradication de la poliomyélite dans le monde. Par la suite, c'est l'année 2005 qui a été choisie comme date butoir pour la certification mondiale de l'éradication. Depuis 1988, l'OMS s'emploie, au côté des gouvernements, de l'UNICEF, du Rotary International, des Centers for Disease Control and Prevention et d'un grand nombre de partenaires publics et privés, à soutenir l'effort d'éradication de la poliomyélite dans les pays où elle est encore endémique. Cet effort s'appuie sur quatre stratégies principales : la vaccination systématique des nourrissons, des vaccinations complémentaires dans le cadre de journées nationales de vaccination (JNV), la surveillance de la paralysie flasque aiguë (PFA) et les campagnes de vaccination par ratissage.

---

### *Vaccination systématique des nourrissons*

Tous les enfants doivent recevoir au moins quatre doses de vaccin antipoliomyélique oral (VPO) au cours de leur première année d'existence. La vaccination systématique confère l'immunité de base contre la poliomyélite. Une forte couverture par la vaccination systématique permet également de réduire la quantité de virus sauvages en circulation, ce qui facilite l'éradication.

### *Vaccinations complémentaires*

Une journée nationale de vaccination est une campagne de masse organisée dans le but d'administrer deux doses de VPO à tous les enfants de moins de cinq ans de tout un pays. Les journées dites « sous-nationales » procèdent de la même démarche, mais à l'échelle d'une fraction importante du territoire national. Tous les enfants sont soumis à la vaccination, quelle que soit leur situation vaccino-logique antérieure. Les deux tournées de vaccination sont séparées d'environ un mois et sont normalement effectuées pendant la saison sèche afin de faciliter la logistique et d'améliorer la réponse immunitaire au vaccin. Ces JNV accroissent rapidement l'immunité de la population et font notamment monter le titre des IgA sécrétoires intestinales à des valeurs suffisamment élevés pour interrompre la circulation du virus sauvage.

### *Surveillance de la paralysie flasque aiguë*

La surveillance de la paralysie flasque aiguë a pour but de notifier et d'étudier tous les cas de paralysie flasque aiguë qui se produisent chez les enfants de moins de 15 ans, y compris les cas de syndrome de Guillain-Barré ainsi que tous les cas suspects de poliomyélite chez les sujets de tous âges. Des prélèvements de selles sont effectués sur chaque cas de PFA et les échantillons sont soumis à un examen coprologique dans un laboratoire de virologie accrédité par l'OMS afin de déterminer si la paralysie est due à un virus poliomyélique sauvage.

### *Vaccination par ratissage*

La vaccination par ratissage s'effectue une fois que la transmission de la poliomyélite est devenue focale. On s'appuie sur les données de surveillance pour identifier les derniers réservoirs de transmission qui subsistent dans le pays. Afin d'assurer une couverture vaccinale aussi élevée que possible, les vaccinations se font au porte-à-porte. Tous les enfants de moins de cinq ans reçoivent deux doses de VPO quelle que soit leur situation vaccino-logique antérieure. On a recours à la même stratégie en présence de cas importés ou lors de flambées épidémiques.

---

## Recommandations de l'OMS pour la vaccination systématique

Le calendrier de vaccination recommandé par l'OMS comporte quatre doses de vaccin VPO qui sont respectivement administrées à la naissance puis à 6, 10 et 14 semaines dans les pays où la poliomyélite est endémique. Dans ceux où la maladie n'est pas endémique, on peut sauter la vaccination à la naissance, la quatrième dose étant alors administrée lorsque l'enfant est amené au dispensaire pour la vaccination antirougeoleuse ou lors de toute relation avec le système de santé pendant la première année de vie. L'intervalle entre les doses doit être d'au moins quatre semaines. Le VPO contient trois types de virus atténué (souches Sabin). Si plusieurs doses sont recommandées, c'est dans le but d'assurer la séroconversion vis-à-vis de tous les types de virus poliomyélitique.

Le vaccin poliomyélitique inactivé (VPI) n'est pas recommandé pour la vaccination systématique dans les pays en développement parce qu'il est très coûteux et que son efficacité est incertaine lorsqu'il est administré à 6, 10 et 14 semaines, sans compter les problèmes logistiques supplémentaires créés par la nécessité d'utiliser aiguilles et seringues. Le Groupe consultatif technique mondial étudie la possibilité d'utiliser le VPI dans les pays en développement après la certification. En raison du temps nécessaire pour mener ces discussions et ces recherches à leur terme, les pays devront envisager la poursuite de l'utilisation du VPO dans l'avenir prévisible.

### Points particuliers

**Nourrissons et enfants plus âgés infectés par le VIH :** Dans les pays où le VIH est très endémique, les nourrissons et les enfants plus âgés doivent être vaccinés par le VPO selon le calendrier habituel.

**Certification :** Pour qu'une commission indépendante puisse déterminer à partir de quel moment une Région de l'OMS est en mesure d'être certifiée exempte de poliomyélite, il faut que dans tous les pays de cette région, le virus poliomyélitique sauvage indigène soit absent depuis trois ans en présence d'une surveillance de grande qualité de la PFA. En 1994, la Commission mondiale de Certification de l'Éradication de la Poliomyélite a certifié que la Région des Amériques était exempte de poliomyélite; en 2000, c'est à la Région du Pacifique occidental que ce statut a été accordé, suivie en 2002 par la Région de l'Europe. Lorsque toutes les Régions auront été certifiées exemptes de poliomyélite, la Commission mondiale de Certification examinera l'ensemble des données mondiales et si elle constate que les critères sont satisfaits, elle déclarera officiellement le monde exempt de poliomyélite. Contrairement à la certification régionale, la certification mondiale exige que soient menées à bien des activités de confinement appropriées au niveau des laboratoires.

**Confinement :** Une fois la poliomyélite éradiquée, les seuls réservoirs de virus poliomyélitiques sauvages qui subsisteront seront les souches conservées dans les laboratoires et les unités de production de VPO et de VPI. La libération accidentelle ou délibérée de virus sauvages à partir d'un laboratoire ou d'une unité de production pourrait avoir de lourdes conséquences pour la santé publique. Après avoir procédé à de larges consultations au niveau international, l'OMS a préparé un plan de confinement des virus poliomyélitiques sauvages dans des laboratoires sécurisés afin de réduire au minimum la probabilité que des virus s'échappent des laboratoires pour se répandre dans la communauté.

**Circulation de virus poliomyélitiques d'origine vaccinale** : Une flambée de poliomyélite paralytique s'est produite en 2000 dans l'île d'Haïti, par suite de la réversion d'un virus d'origine vaccinale qui avait acquis à la fois la neuvirulence et la transmissibilité qui caractérisent les souches sauvages. Ce phénomène a entraîné une large dissémination du virus et une flambée de maladies. La faiblesse de la couverture vaccinale systématique est largement en cause dans cet incident. La transmission a pu être interrompue par l'organisation de JNV et l'utilisation du VPO. La mise en évidence de flambées similaires aux Philippines en 2001 et à Madagascar en 2002 montre que bien que rares, de telles flambées sont toujours possibles. Pour les éviter, tous les pays doivent continuer à faire en sorte que la couverture vaccinale reste élevée et poursuivre activement la surveillance.

### Mode d'emploi

	VPO	VPI
Type de vaccin	Vaccin oral vivant (VPO)	Vaccin inactivé (VPI) injectable
Nombre de doses	Quatre dans les pays d'endémie	2-3 selon le calendrier national
Calendrier	Une dose à la naissance*, puis respectivement à 6, 10 et 14 semaines	2-3 doses au cours de la première année
Rappels	Une dose pour la vie entière dans les pays d'endémie. La plupart des doses données pendant les JNV sont complémentaires	Un rappel en général dans les pays industrialisés
Contre-indications	Aucune	Aucune
Réactions indésirables	Très rares cas de paralysie vaccinale (1 cas pour 3 millions de doses administrées)	Aucune
Précautions particulières	Les enfants présentant un syndrome rare d'immuno-déficience congénitale doivent recevoir le VPI de préférence au VPO	

\* dans les pays où la polio est endémique

### Bibliographie de base

Aylward RB, Hull HF, Cochi SL, Sutter RW, Olivé J-M, Melgaard B. L'éradication des maladies en tant que stratégie de santé publique : l'exemple de l'éradication de la poliomyélite. Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé, 2000, 78(3):285-97 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/docstore/bulletin/digests/french/number3/bu0355.pdf](http://www.who.int/docstore/bulletin/digests/french/number3/bu0355.pdf)

Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1996, 45 (RR-12):1-35.

---

Chitsike P, van Furth R. Paralytic poliomyelitis associated with live oral poliomyelitis vaccine in child with HIV infection in Zimbabwe: case report. *British Medical Journal*, 1999, 318(7187):841-843.

*Les bases immunologiques de la vaccination. Module 6 : La Poliomyélite.* Genève, 1993 (document non publié WHO/EPI/GEN/93.16F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod6\\_f.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod6_f.pdf)

*Guide pratique des activités supplémentaires d'éradication de la poliomyélite. Révision 1996.* Genève, 1996 (document non publié WHO/EPI/GEN/95.01.rev.1F); Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

Hull HF, Ward NA, Hull BP, Milstien JB, De Quadros C. Paralytic poliomyelitis: Seasoned strategies, disappearing disease. *Lancet*, 1994, 343:1331-1337.

Ion-Nedelcu N, Dobrescu A, Strebel PM, Sutter RW. Vaccine-associated paralytic poliomyelitis and HIV infection. *Lancet*, 1994, 343:51-52.

Plotkin SA, Murdin AD, Vidor E. Inactivated polio vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp.345-363.

Progrès vers l'éradication mondiale de la poliomyélite, 1999. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2000, 75(17):134-143 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/docstore/wer/pdf/2000/wer7517.pdf](http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2000/wer7517.pdf)

Report of the first meeting of the Global Commission for the Certification of the Eradication of Poliomyelitis. Genève: Organisation mondiale de la Santé, 1995 (document non publié WHO/EPI/GEN/95.06) peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Sutter RW, Cochi SI, Melnick JL. Live attenuated polio vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp. 364-408.

Technical Consultative Group to the World Health Organization on the Eradication of Poliomyelitis. "Endgame" issues for the global polio eradication initiative. *Clinical Infectious Diseases*, 2002, 34:72-77.

---

# Vaccin antirabique

## Résumé et conclusion

La rage est une zoonose virale et des carnivores tels que le renard et le raton laveur, ainsi que de nombreuses espèces de chiroptères, sont dans la nature les hôtes sauvages du virus rabique. A l'échelle mondiale, et concernant la forme humaine de la maladie, les chiens représentent le réservoir le plus important. L'infection humaine est en général consécutive à la morsure par des animaux enrégés et elle est presque invariablement fatale après apparition des signes de la maladie. Plus de 2,5 milliards de personnes habitent des régions d'endémie rabique. On estime que 50 000 personnes au moins meurent chaque année de rage et que plus de 10 millions reçoivent une vaccination après exposition. L'enfant de 5 à 15 ans est particulièrement exposé. Plus de 99 % de l'ensemble des décès humains dus à la rage s'observent en Asie, en Afrique et en Amérique du Sud; à elle seule, l'Inde compte 30 000 décès par an.

Pendant plus de 100 ans, les vaccins antirabiques préparés sur tissu nerveux ont été utilisés pour la vaccination humaine après exposition à des animaux enrégés. Ces vaccins sont considérés comme bon marché, mais leur activité par dose est relativement faible, et ceux qui sont fabriqués sur encéphale de mouton ou de chèvre sont fréquemment associés à des réactions indésirables graves. La plupart des populations pauvres les plus exposées au risque de contamination rabique doivent encore recourir aux vaccins préparés sur tissu nerveux, alors que des vaccins antirabiques sûrs et hautement efficaces produits sur culture cellulaire (désignés par la suite par l'expression « vaccins antirabiques de culture cellulaire ») sont à disposition depuis 20-30 ans dans les populations prospères. Les vaccins préparés sur culture cellulaire ne sont pas seulement utilisés pour le traitement après exposition, mais également pour la protection avant exposition (prévention) chez les personnes à risque.

Dans de nombreux pays, des vaccins antirabiques très actifs destinés à l'animal sont fabriqués et utilisés largement pour la vaccination des animaux domestiques, chiens et chats essentiellement, et, dans les pays industrialisés, des vaccins oraux sont utilisés pour la vaccination de la faune sauvage hôte du virus rabique. Jusqu'ici, les tentatives de lutte contre la rage animale ont cependant généralement échoué dans la plupart des régions pauvres.

---

## Importance de la rage pour la santé publique

Dans une centaine de pays, la rage est enzootique, tant chez les animaux sauvages que domestiques, et menace potentiellement bon nombre des habitants de ces régions dont la population dépasse 2,5 milliards. Certains pays insulaires, tels que l'Islande, le Japon et le Royaume-Uni, ainsi que des pays européens comme la Belgique, l'Espagne, la Finlande, la France, la Grèce, la Norvège, le Portugal, la Suède et la Suisse, sont maintenant considérés comme indemnes de rage. Jusqu'en 1995, l'Australie était considérée comme indemne de rage, mais une souche de *lyssavirus* (type 7) apparentée au virus de la rage a été découverte en 1996 chez une espèce de chiroptère, la roussette de Gould (*Pteropus alecto gouldi*). Plus de 99 % de tous les décès humains dus à la rage s'observent dans des pays tropicaux en développement, en Afrique, en Asie et en Amérique du Sud.

On estime que, parmi les infections humaines, la rage est la dixième des causes les plus fréquentes de décès. Une fois les manifestations cliniques apparues, la maladie est presque toujours fatale. Cependant, la déclaration des cas est souvent incomplète et le nombre de décès estimé à 50 000 par an pourrait être sous-estimé. L'Asie compte plus de 90 % de tous les décès dus à la rage. L'Inde, à elle seule, déclare 30 000 décès par an, soit une incidence annuelle d'environ 3 décès pour 100 000 habitants. Dans les pays de l'Amérique latine, l'incidence annuelle déclarée est de 0,01-0,2 décès pour 100 000. En Afrique, des taux de 0,001 à 13 décès pour 100 000 sont signalés, mais la rage est notoïrement sous-notifiée dans de nombreux pays.

Si toutes les classes d'âge sont sensibles, la rage est particulièrement fréquente chez les moins de 15 ans, avec 30 %-50 % des traitements de poste-exposition administrés à des enfants de 5-14 ans, de sexe masculin pour la plupart. Les blessures les plus graves, telles que les morsures multiples à la tête et/ou au cou, sont suivies des durées d'incubation les plus courtes et s'observent généralement chez les enfants les plus jeunes. Un grand nombre de ces expositions n'étant jamais déclaré, il est probable qu'une proportion importante des jeunes enfants meurt de rage non diagnostiquée.

Si la plupart des mammifères sauvages peuvent être infectés, la sensibilité au virus de la rage varie considérablement avec l'espèce. Dans le sud de l'Afrique, certaines parties des Caraïbes, l'Amérique du Nord et l'Europe, le réservoir mammalien principal est représenté par les carnivores sauvages. En Europe et dans les régions arctiques et subarctiques, le premier vecteur sauvage est le renard. En Amérique du Nord, la rage est aussi transmise par la mouffette rayée, le raton laveur, le coyote et les chiroptères insectivores. En Afrique, le réservoir animal inclut la mangouste et le chacal, en Asie de l'Ouest, le loup, et en Amérique latine, un chiroptère, le vampire. Toutefois, en Asie, ainsi que dans certaines régions d'Amérique latine et une grande partie de l'Afrique, le chien reste l'hôte et le vecteur essentiel de transmission de la rage à l'homme.

En Amérique du Nord et en Europe, la rage des animaux domestiques est bien maîtrisée. Toutefois, au Canada comme aux États-Unis, le développement rapide de la rage chez le raton laveur est actuellement préoccupant. En Europe, les programmes de vaccination orale du renard qui durent depuis 20 ans ont ramené le nombre annuel d'animaux infectés de plus de 20 000 à environ 6 000, les pays de l'Europe orientale et centrale comptabilisant la plupart des cas à l'heure actuelle.

---

Le traitement de post-exposition pour prévenir la survenue de la rage humaine associant l'administration du vaccin et des immunoglobulines antirabiques, combiné dans certains cas à l'élimination des chiens, a notablement contribué à la diminution des décès humains par rage dans des pays tels que la Chine, l'Indonésie, la Thaïlande et le Vietnam. Il reste que 6 millions environ de personnes reçoivent annuellement un traitement de post-exposition, la plupart en Chine et en Inde.

### **L'agent pathogène et la maladie**

Le virus de la rage est du genre *Lyssavirus* et de la famille des *Rhabdoviridae*. Le genre *Lyssavirus* comporte 7 types, le type 1 étant le virus rabique classique.

Le virus rabique a une forme de « balle de fusil » et environ 180 nm de long pour 75 nm de diamètre. Le génome est constitué d'un ARN qui code pour 5 protéines : la glycoprotéine (G) est la protéine de structure essentielle des projections de surface qui hérissent l'enveloppe virale et est associée à une protéine M plus petite. A l'intérieur de cette enveloppe dérivée de la membrane de la cellule hôte se trouve le nucléoïde viral infectieux qui comporte les protéines nucléocapsidiques (N), encapsidant le génome viral et l'ARN polymérase. La protéine NS est associée à la nucléocapside.

Le virus rabique est stable entre pH 3 et pH 11 et peut survivre de nombreuses années à -70°C ou à 0-4°C après lyophilisation. Il est rapidement inactivé par la dessiccation, le rayonnement UV et les Rayons X, la lumière solaire, la trypsine, la b-protéolactone, l'éther et les détergents.

La rage est une zoonose et l'infection humaine par le virus de la rage résulte en général de morsures ou de griffures ayant traversé le derme par un animal infecté. La transmission est également possible par contact avec des matériels contaminés, la salive le plus souvent, avec les muqueuses ou des lésions cutanées récentes chez la victime ou, beaucoup plus rarement, par inhalation d'aérosol contenant le virus. Le virus se lie tout d'abord à des récepteurs des cellules musculaires, mais est fortement neurotrope pendant toute la suite de l'infection. En général, la durée de l'incubation est inversement proportionnelle à la taille de l'inoculum, à l'importance de l'innervation et à la distance qui sépare la morsure du système nerveux central. La durée de l'incubation est en général de 20 à 90 jours avec des extrêmes de 4 jours et plusieurs années.

Les premiers symptômes de la rage sont souvent une fièvre légère et une douleur ou une paresthésie localisée au niveau de la morsure. Au fur et à mesure que le virus se propage dans le système nerveux central apparaît une encéphalite progressive. La rage, sous sa forme furieuse, est une encéphalite fatale du tronc cérébral caractérisée par l'hydrophobie ou l'aérophobie, une hyperactivité et des niveaux de conscience fluctuants. La bizarrerie du comportement et l'absence de signes neurologiques focalisés sont caractéristiques. Les réflexes phobiques entraînent des spasmes inspiratoires qui peuvent aboutir à l'opisthotonos, à des convulsions généralisées et à l'arrêt cardiorespiratoire. La maladie est presque toujours fatale et en l'absence de soins intensifs le patient meurt en quelques jours. L'évolution de la rage sous sa forme paralytique est moins spectaculaire, mais l'issue finale est identique.



---

Une paralysie flasque ascendante accompagnée de douleur et de fasciculation des muscles atteints ainsi que de troubles sensoriels légers précède la mort par paralysie bulbaire et respiratoire. Cependant, même en l'absence de soins intensifs, les patients peuvent survivre pendant près d'un mois.

Il n'existe pas actuellement de test qui permette de diagnostiquer l'infection humaine par le virus de la rage avant le début de la phase clinique. En outre, dans la mesure où le virus est intracellulaire, probablement localisé dans les myocytes ou les neurones du site de la morsure, il est immunologiquement protégé, difficile à détecter, et ne stimule pas la formation d'anticorps avant que l'infection soit déjà bien évoluée. Le traitement doit par conséquent être mis en œuvre rapidement dans tous les cas d'infection présumée par le virus rabique. Pour éviter une issue fatale, le traitement doit être instauré avant que le virus atteigne le système nerveux central et que les signes cliniques apparaissent.

### **Réponse immunitaire protectrice**

Lors de l'infection naturelle, le virus de la rage n'est pas exposé au système immunitaire et la réponse immunitaire se constitue habituellement lentement. Par conséquent, la réponse en anticorps vis-à-vis des protéines G et N est retardée et le nombre de cellules tueuses naturelles est en général réduit, ce qui implique un déficit de la reconnaissance ou de l'activation immunitaire. En outre, quand le patient est atteint de la forme paralytique de la rage, il semble que la prolifération lymphocytaire soit diminuée.

La vaccination par les vaccins antirabiques modernes préparés sur culture cellulaire est suivie de l'apparition d'une réponse humorale rapide et hautement protectrice. On pense que l'immunité reposerait essentiellement sur la réponse en anticorps neutralisants dirigée contre la protéine G médiée par les lymphocytes T CD4+. On a en outre identifié depuis longtemps l'importance de l'immunité à médiation cellulaire dans la défense contre la rage. Des cellules présentatrices de fragments de la protéine G sont la cible des lymphocytes T cytotoxiques et la protéine N induit les lymphocytes T auxiliaires.

### **Justification de la vaccination antirabique**

Dans la plupart des pays industrialisés, la rage humaine est maîtrisée, grâce essentiellement à la vaccination orale de la faune sauvage et à la vaccination parentérale obligatoire des animaux domestiques. Cependant, 98 % des cas de rage humaine s'observent dans des régions où les chiens errants et domestiques sont très nombreux. Les mesures de lutte contre la rage dans ces régions, par exemple la vaccination de la faune sauvage au moyen d'appâts, l'élimination des chiens errants et la vaccination des chiens domestiques, n'ont pas encore été pleinement appliquées.

La rage est actuellement une maladie incurable. Les antiviraux, l'interféron et l'administration de doses massives d'immunoglobulines antirabiques ont été utilisés pour traiter des cas de rage humaine, mais semblent seulement prolonger l'évolution clinique sans modifier la létalité. Cependant, la mise en œuvre précoce du traitement de post-exposition associant la vaccination antirabique et l'administration d'immunoglobulines antirabiques peut prévenir le décès avec une efficacité de 100 %.

---

Administrés préventivement, les vaccins antirabiques modernes suscitent une réponse en anticorps chez plus de 99 % des vaccinés. Aux Etats-Unis, plus de 50 000 doses ont été administrées à des personnes exposées à un risque accru d'infection rabique, et pas un seul cas n'a été déclaré chez ces receveurs.

### Les vaccins antirabiques

Il y a plus de 100 ans, Louis Pasteur et ses collaborateurs ont mis au point les premiers vaccins antirabiques non purifiés, obtenus en atténuant progressivement l'activité du virus par dessiccation du tissu nerveux. Malheureusement, la plupart des vaccinations après exposition sont encore réalisées au moyen de vaccins non purifiés préparés sur tissu nerveux. Même s'ils ont été continuellement améliorés au cours des années, les vaccins inactivés préparés sur encéphale de mouton ou de chèvre (Semple) ou sur encéphale de souriceau à la mamelle (Fuenzalida) sont parfois associés à des réactions indésirables graves. Des réactions neurologiques post-vaccinales sont possibles, notamment méningo-encéphalite, méningo-encéphalomyélite, multinévrite, myélite aiguë transverse et paralysie ascendante de type syndrome de Landry, qui se déclarent en général 1 à 2 semaines après la première injection. Avec les vaccins de type Semple, l'incidence des réactions neurologiques est de 1 pour 200 à 1 pour 1 600 receveurs, le taux de létalité atteignant 14 %. Les vaccins de type Fuenzalida sont associés à des réactions neurologiques avec un taux de 1 pour 8 000 à 1 pour 27 000 séries d'injections. De plus, en termes de pouvoir protecteur, ces vaccins sont inférieurs aux vaccins de culture cellulaire modernes. Le traitement complet après exposition au moyen de vaccins préparés sur tissu nerveux comporte une série longue et pénible d'injections allant jusqu'à 23. Il est évident que ces vaccins ne sont pas recommandés en vaccination avant exposition.

Le vaccin antirabique préparé sur cellules diploïdes humaines a été introduit en 1967 et est considéré comme le vaccin antirabique de référence. Toutefois, les vaccins mis au point plus récemment et moins coûteux tels que le vaccin purifié préparé sur cellules d'embryon de poulet et le vaccin purifié préparé sur cellules Vero ont des caractéristiques comparables. Ils sont présentés sous forme lyophilisée et doivent être reconstitués. L'activité de tous les vaccins de culture cellulaire est évaluée au moyen d'un test des *National Institutes of Health*, et la norme OMS spécifie un pouvoir protecteur d'au moins 2,5 UI par dose vaccinante intramusculaire.

Les vaccins antirabiques préparés sur cellules diploïdes humaines utilisent la souche Pitman-Moore L503 ou, dans un cas, la souche Flury. Les vaccins antirabiques obtenus sur cellules diploïdes humaines ont été administrés à plus de 1,5 million de personnes dans le monde. Leur efficacité protectrice en cas d'exposition majeure a été mise en évidence en République islamique d'Iran où aucune des 45 personnes ayant reçu un traitement de post-exposition n'a été atteinte de rage à la suite de morsures graves par des chiens ou des loups enragés.

Le vaccin antirabique préparé sur cellules Vero utilise la souche Wistar de virus rabique et la lignée cellulaire Vero comme substrat. Les essais cliniques avec le vaccin purifié obtenu sur cellules Vero mettent en évidence des réponses en anticorps neutralisants après primovaccination et rappel tout à fait comparables à celles qu'on observe après utilisation des vaccins préparés sur cellules diploïdes humaines. En Thaïlande, le traitement après exposition associant le vaccin purifié préparé sur cellules Vero et les immunoglobulines antirabiques s'est montré protecteur.

---

Le vaccin antirabique purifié obtenu sur cellules d'embryon de poulet est préparé à partir de virus inactivé de souche Flury LEP-25. Aucune différence cliniquement importante n'a été observée lorsque ce vaccin a été comparé au vaccin obtenu sur cellules diploïdes humaines dans des études sur la protection après exposition de l'homme et de l'animal et sur l'immunogénicité en vaccination préventive. Plus de 30 millions de doses de vaccin purifié préparé sur cellules d'embryon de poulet ont été administrées dans le monde.

Un vaccin antirabique purifié préparé sur cellules d'embryon de canard a montré des qualités comparables à celles des autres vaccins antirabiques de culture cellulaire, mais n'est plus fabriqué.

Même en utilisant des vaccins de culture cellulaire modernes et puissants, on observe environ 1 « échec » sur 1 million de traitements après exposition. Une analyse attentive montre que ces échecs sont presque toujours associés à des lésions graves de la tête ou proches de celle-ci et/ou que l'administration du traitement était inappropriée.

Il n'y a aucune contre-indication à l'utilisation du traitement après exposition pour aucun de ces vaccins. En cas de réaction allergique, les vaccins modernes préparés sur différents substrats cellulaires peuvent être substitués l'un à l'autre. La grossesse n'est pas une contre-indication au traitement après exposition.

Même s'ils sont associés à des réactions passagères et bénignes, tous les vaccins antirabiques de culture cellulaire sont considérés comme sans danger. Avec les vaccins préparés sur cellules diploïdes humaines, qui sont les mieux étudiés, on observe au site d'injection douleur, érythème et œdème ou prurit chez 30 %-74 % des receveurs. On a signalé des réactions généralisées, céphalées, nausées, douleurs abdominales, douleurs musculaires ou vertiges, ou encore un œdème allergique, chez respectivement 5 %-40 % et 0,1 % des vaccinés. Une étude mentionne une réaction fébrile chez 3,6 % des receveurs du vaccin produit sur cellules diploïdes humaines. On a rapporté des réactions allergiques générales caractérisées par une urticaire généralisée accompagnée dans quelques cas d'arthralgie, d'œdème de Quincke, de fièvre, de nausées et de vomissements. Ces réactions sont rares lors de la primovaccination, mais ont été observées chez jusqu'à 6 % des receveurs d'un rappel, avec un délai d'apparition de 2 à 21 jours. On a montré que ces réactions font suite à la formation d'IgE dirigées contre la sérum-albumine humaine modifiée par la  $\beta$ -propiolactone présente dans le vaccin (la  $\beta$ -propiolactone est utilisée comme agent d'inactivation). D'après les fabricants des vaccins antirabiques purifiés produits sur cellules Vero et sur cellules d'embryon de poulet, les réactions allergiques sont très rares avec ces vaccins, qu'il s'agisse de la primovaccination ou de l'administration des rappels. Les études conduites sur les vaccins antirabiques purifiés produits sur cellules Vero font état de réactions locales et générales ainsi que de réactions bénignes à modérées chez respectivement 10,6 % et 7 % des patients traités après exposition. En outre, après administration par voie intradermique ou intramusculaire de ce vaccin, la seule manifestation générale importante était une légère réaction fébrile, chez 8 % de l'ensemble des sujets, et le plus souvent après vaccination intramusculaire. Dans la même étude, la seule réaction locale importante était un prurit localisé au site d'injection. Parmi 88 adultes en bonne santé ayant reçu au total 292 doses de vaccin purifié obtenu sur cellules d'embryon de poulet, 16,4 % ont signalé des effets secondaires locaux, tandis que 15,1 % ont signalé des symptômes généraux.

---

Il existe d'autres vaccins de culture cellulaire, disponibles seulement au plan national. Par exemple, aux Etats-Unis, la souche de virus rabique Kissling a été adaptée à la répllication sur fibroblastes pulmonaires de fœtus de rhesus. Le vaccin ainsi obtenu, administré selon le même schéma vaccinal de pré- et de post-exposition que le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines, est considéré comme aussi efficace et pourrait être moins souvent à l'origine de réactions allergiques. Au Japon, un vaccin comparable au vaccin purifié produit sur cellules d'embryon de poulet, mais avec la souche Flury HEP, est parvenu à une distribution limitée. Un vaccin antirabique préparé sur cellules de rein de hamster de premier explant est utilisé essentiellement en Chine où il a obtenu une autorisation de mise sur le marché en 1989. Chaque année, plus de 5 millions de doses de ce vaccin sont administrées en Chine, où il a maintenant entièrement remplacé le vaccin antirabique de type Semple. Un vaccin antirabique préparé sur cellules Vero et purifié par chromatographie devrait être sous peu autorisé sur le marché européen.

### **Stratégies actuelles de vaccination antirabique**

La vaccination permet d'éviter efficacement les décès humains consécutifs à la rage, soit par vaccination préventive, soit en traitement après exposition.

La vaccination avant exposition peut être réalisée avec n'importe lequel des vaccins modernes de culture cellulaire et est recommandée chez toute personne exposée à un risque accru d'exposition au virus rabique. La recommandation vise classiquement le personnel de laboratoire, les vétérinaires, les animaliers, les gardes-chasse, exposés fréquemment à des animaux potentiellement infectés, ainsi que les voyageurs qui risquent d'être exposés à des hôtes de la rage dans des zones de forte enzootie rabique. Toutefois, considérant les études sur l'incidence en fonction de l'âge, les personnes les plus à risque sont probablement les enfants des régions d'enzootie rabique des pays en développement.

Le schéma vaccinal de pré-exposition consiste à administrer par voie intramusculaire des doses de 1 ml ou 0,5 ml en fonction du type de vaccin, aux jours 0, 7 et 28. Les principaux fabricants de vaccins recommandent un rappel 1 an après, et, pour la protection des personnes exposées à un risque permanent, 1 rappel tous les 5 ans ou, de préférence, un rappel en fonction du titre en anticorps antirabiques vérifié par un contrôle sérologique régulier (protection assurée quand titre >0,5 UI/ml). En revanche, des études avec le vaccin préparé sur cellules diploïdes humaines et le vaccin purifié préparé sur cellules Vero ont montré que 10 ans après une primovaccination préventive suivie d'un unique rappel 1 an après, plus de 96 % des vaccinés étaient encore porteurs d'anticorps neutralisants antiviral rabique.

Les indications de la vaccination après exposition, associée ou non à l'administration d'immunoglobulines antirabiques, dépendent du type de contact avec l'animal enragé. On distingue les types de contact suivants : catégorie I – contact ou alimentation de l'animal, léchage de la peau; catégorie II – peau découverte mordillée, griffures bénignes ou excoriations sans saignement, léchage sur peau érodée; catégorie III – morsures ou griffures, uniques ou multiples, ayant traversé le derme, contamination des muqueuses par la salive après léchage. Aucun traitement n'est nécessaire après contact de catégorie I, tandis que la vaccination immédiate après contact de catégorie II et la vaccination immédiate associée à l'administration d'immunoglobulines antirabiques après contact de Catégorie III sont recommandées.

---

De plus, toutes les morsures et griffures seront nettoyées et lavées à grande eau. Suivant le type de vaccin, le schéma vaccinal de post-exposition consiste à administrer par voie intramusculaire 4-5 doses de 1 ml ou 0,5 ml dans une période de 4 semaines. Pour les patients exposés au virus rabique et ayant déjà eu une vaccination préventive complète ou un traitement après exposition par des vaccins antirabiques de culture cellulaire, l'administration intramusculaire de 2 doses de vaccin de culture cellulaire à 3 jours d'intervalle est suffisante. Le traitement par des immunoglobulines antirabiques n'est alors pas nécessaire. Les mêmes règles s'appliquent quand le contrôle sérologique met en évidence un titre en anticorps neutralisants d'au moins 0,5 UI/ml chez des personnes vaccinées contre la rage.

Pour diminuer le coût du traitement après exposition, des schémas vaccinaux multisites intradermiques, utilisant par site d'inoculation intradermique une fraction de la dose intramusculaire, ont été mis au point. Le vaccin purifié préparé sur cellules Vero a été administré par voie intradermique à plus de 70 000 receveurs en Thaïlande, où il est utilisé systématiquement depuis plusieurs années. La vaccination intradermique est également recommandée par les ministères de la santé du Sri Lanka (depuis 1995) et des Philippines (depuis 1997). Dans ces deux pays, l'introduction de cette voie d'administration du traitement après exposition a permis d'interrompre la production locale des vaccins préparés sur tissu cérébral. Seuls les vaccins de culture cellulaire conformes aux normes de sécurité, d'activité et d'efficacité de l'OMS pour ce mode d'administration peuvent être envisagés en injection intradermique. Si les vaccins antirabiques sont en général administrés sous contrôle médical qualifié, l'expérience acquise sur le terrain par les programmes de vaccination systématique du nourrisson avec d'autres vaccins injectés par voie intradermique met en lumière les difficultés potentielles pour garantir une administration appropriée, soulignant la nécessité de former convenablement le personnel pour faire en sorte que le stockage, la reconstitution et l'injection du vaccin se déroulent correctement. A condition d'utiliser les techniques stériles appropriées, les doses restantes peuvent être conservées dans le flacon à 2-8°C et utilisées pour le patient suivant dans les 6 heures qui suivent la reconstitution.

### **Position de l'OMS concernant les vaccins antirabiques**

Tous les vaccins antirabiques de culture cellulaire décrits plus haut disponibles à l'échelle internationale ont une qualité garantie. Utilisés correctement, et si nécessaire associés à des immunoglobulines antirabiques et au traitement immédiat des plaies, ils sont considérés comme ayant une efficacité de 100 % dans la prévention du décès par rage.

Malgré la mise au point de vaccins moins coûteux contre la rage et de schémas d'administration utilisant des quantités moindres de vaccin, nombreux sont les pays particulièrement touchés par cette maladie à ne pouvoir accéder, pour des raisons financières, qu'aux vaccins les moins efficaces et relativement dangereux préparés sur tissu nerveux. En raison de la fréquence élevée de leurs effets secondaires, il est impératif que ces vaccins soient remplacés par des produits de culture cellulaire plus actifs et plus sûrs. Les vaccins antirabiques à usage vétérinaire ne doivent pas être utilisés chez l'homme.

---

La vaccination avant exposition est recommandée chez tous les individus qui habitent ou qui voyagent dans des zones de forte enzootie rabique, ou qui sont exposés au risque de rage en raison de leur profession. Les régions où la rage est un problème majeur seront identifiées par les données de la surveillance. La décision d'entreprendre la vaccination avant exposition dans les segments de population les plus à risque, l'enfant de 5 à 15 ans par exemple, s'appuiera sur une évaluation soigneuse de l'impact en santé publique et sur les analyses coût/efficacité. Les études réalisées au Vietnam ont mis en évidence la faisabilité, l'innocuité et l'immunogénicité de l'administration par voie intramusculaire à 2 et à 4 mois de 2 doses de vaccin préparé sur cellules Vero et de l'administration intradermique à 2, 3 et 4 mois de 3 doses de vaccin. L'OMS est favorable à la réalisation d'études soigneusement conçues sur la faisabilité et l'impact de l'introduction des vaccins antirabiques modernes dans les programmes précoces de vaccination du nourrisson et de l'enfant dans les communautés où la rage est un problème majeur. Dans ce contexte, les conséquences à long terme de la vaccination avant exposition par voie intradermique du jeune enfant doivent être clarifiées.

Pour éliminer la rage, il faut également vacciner les animaux hôtes et notamment les chiens. Les actions de lutte impliquent la gestion de la population canine, la vaccination des chiens errants par des appâts, ainsi que la vaccination classique des chiens ayant un propriétaire. On a pu montrer que la vaccination antirabique de 80 % des chiens suffit pour interrompre la chaîne de transmission canine.

Le traitement après exposition est recommandé dans tous les cas où l'exposition au virus rabique est de catégorie II et III. Les facteurs à prendre en considération dans la décision de mise en route de ce traitement sont la catégorie de l'exposition, la présence ou non de rage dans le secteur où le contact a eu lieu ou dont l'animal vient, et l'espèce animale impliquée. Il faut également tenir compte de l'état vaccinal et des manifestations cliniques chez l'animal en cause, du type de vaccin utilisé et de la disponibilité ou non de l'animal à l'observation, ainsi que, s'ils sont disponibles, des résultats des analyses pratiquées sur l'animal.

Si le traitement de post exposition doit être administré à des sujets immunodéprimés, des personnes VIH-positives, des personnes sous chimiothérapie antipaludique ou sous anesthésie, il est impératif d'administrer le vaccin par voie intramusculaire, associé à des immunoglobulines antirabiques, et de faire un contrôle sérologique de la réponse en anticorps. Il faut remarquer que chez le sujet de plus de 50 ans la réponse sérologique à la vaccination antirabique est parfois moins efficace que chez les personnes plus jeunes. Il semble cependant que dans tous les cas on obtient une séroconversion après administration de 5 doses de vaccin.

Si le coût des vaccins modernes de culture cellulaire a diminué depuis qu'ils ont été introduits sur le marché, et si des schémas vaccinaux moins coûteux ont été mis au point, ces vaccins ont encore un coût prohibitif pour la plupart des communautés vulnérables des pays en développement. L'OMS soutient par conséquent les initiatives visant à faciliter l'utilisation des vaccins antirabiques modernes et actifs, et préconise une augmentation de l'accessibilité aux immunoglobulines antirabiques de haute qualité.

---

Lorsque la rage est un problème de santé important, et que les ressources financières et les vaccins sont peu abondants, on envisagera le traitement de post-exposition par la voie intradermique. Il est en outre important d'évaluer l'efficacité de l'administration intradermique multisite en l'absence d'immunoglobulines antirabiques.

La dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre : Vaccins antirabiques. Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2002, 77, 109-120; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante: [www.who.int/wer/pdf/2002/wer7714.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2002/wer7714.pdf)

### Mode d'emploi pour vaccination avant exposition

Types de vaccin	Inactivé (obtenu en culture cellulaire ou sur oeufs embryonnés)
Nombre de doses	Trois
Calendrier	A intervalles de 7 et de 1-28 jours par voie intramusculaire ou sous-cutanée
Rappels	Au bout d'un an puis tous les cinq ans
Contre-indications	Réaction grave à une dose précédente
Réactions indésirables signalés	Réactions locales ou générales bénignes; quelques rares cas de réaction neuroparalytique
Précautions particulières	Ne pas utiliser de vaccins préparés sur cervelle d'animaux

### Bibliographie de base

Genève, 2000 (document non publié WHO/CDS/CSR/APH/2000.5) ; peut être obtenu sur demande à Maladies Transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

*Laboratory techniques in rabies* (4<sup>th</sup> edition). Meslin F-X, Kaplan MM, Kropowski H, eds. Genève: Organisation mondiale de la Santé ; 1996.

*Report of a WHO working group on intradermal application of human rabies vaccine*. Genève, 1995 (document non publié WHO/Rab.Res/95.47) ; peut être obtenu sur demande à Maladies Transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

*Report of the WHO consultation on feasibility of global control and elimination of urban rabies*. Genève, 1989 (document non publié VPH/93.116) ; peut être obtenu sur demande à Maladies Transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

*WHO Expert Committee on Rabies. Eighth Report*. Genève : Organisation mondiale de la Santé; 1992 (Technical Report Series No. 824).

*WHO recommendations on rabies post-exposure treatment and the correct technique of intradermal immunization against rabies*. Genève, 1996 (document non publié WHO/EMC/ZOO.96.6) ; peut être obtenu sur demande à Maladies Transmissibles, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

---

# Vaccin antirotavirus

## Résumé et conclusions

Le vaccin antirotavirus réassorti d'origine simienne (rhésus) est pour l'instant encore homologué par la FDA sous le nom de RotaShield. Toutefois, le fabricant l'a retiré du marché en raison de plusieurs cas d'invagination intestinale aiguë liés à l'administration du vaccin qui se sont produits aux Etats-Unis.

Les rotavirus sont la cause la plus fréquente de maladies diarrhéiques graves chez le nourrisson et le jeune enfant et cela partout dans le monde, et constituent par là-même un problème de santé publique important, en particulier dans les pays en développement. La seule mesure de lutte susceptible d'avoir un impact significatif sur l'incidence des formes graves de rotaviroses est la vaccination. L'infection naturelle protège l'enfant contre une forme ultérieure plus grave de la maladie. Au plan mondial, 4 sérotypes sont responsables de la majorité des rotaviroses, mais d'autres sérotypes sévissent dans certains pays. Au moins 7 vaccins expérimentaux sont en cours de mise au point mais actuellement, seul le vaccin antirotavirus tétravalent à rotavirus simien (RRVTV) est autorisé sur le marché aux Etats-Unis d'Amérique. Dans les pays développés et au Venezuela, ce vaccin prévient les diarrhées graves à rotavirus chez les enfants âgés de <2 ans. Toutefois, étant donné que les vaccins antirotavirus expérimentaux semblent être moins efficaces dans les pays en développement que dans les pays développés, des études supplémentaires s'imposent, en particulier en Afrique et en Asie, pour vérifier que le vaccin fonctionnera comme prévu dans le contexte mondial.

Compte tenu de l'importance mondiale des rotaviroses et de l'efficacité démontrée du vaccin RRV-TV, au moins dans les pays industrialisés, l'OMS encourage l'utilisation d'un vaccin antirotavirus sans danger et efficace dans les pays industrialisés comme un premier pas utile vers la maîtrise mondiale de cette maladie.

L'incidence des diarrhées graves et mortelles à rotavirus est particulièrement élevée dans les pays en développement. Si le vaccin a été efficace au Venezuela et pourrait l'être également dans d'autres pays en développement, il serait prématuré de l'inclure dans les programmes nationaux de vaccination infantile des pays en développement avant de disposer des résultats d'études menées en Afrique et en Asie pour confirmer son efficacité dans un large éventail de situations.



---

## Impact sur la santé publique

Les rotaviroses sévissent dans le monde entier et sont la cause la plus fréquente de diarrhées graves chez le jeune enfant. A l'âge de 3-5 ans, pratiquement tous les enfants sont infectés. Plus de 125 millions de cas de diarrhée sont imputables chaque année aux rotavirus. On estime qu'ils sont responsables de 25 % de la mortalité totale due aux maladies diarrhéiques et de 6 % des décès d'enfants âgés de <5 ans. La maladie se déclare après une période d'incubation de 1-2 jours et se caractérise par l'apparition aiguë de vomissements, de fièvre et de diarrhée aqueuse profuse. Si l'infection est généralement bénigne, les formes graves peuvent rapidement entraîner une déshydratation mortelle en l'absence de traitement. Le poids de la maladie est le plus lourd dans les pays en développement, où 20 %-40 % des hospitalisations annuelles pour diarrhée de l'enfant et quelque 600 000 décès chaque année lui sont associés. Dans les pays en développement, la plupart des cas de diarrhées graves à rotavirus surviennent chez des nourrissons tandis que, dans les pays industrialisés, la majorité des cas graves surviennent après l'âge de 1 an. En Angleterre et au Pays de Galles, en Australie, aux Etats-Unis d'Amérique et au Japon, les rotaviroses s'avèrent responsables de 34 %-52 % des hospitalisations pour gastro-entérite chez l'enfant, mais les décès dus à la diarrhée à rotavirus sont extrêmement rares dans ces pays.

Dans les pays en développement tropicaux, les rotaviroses sévissent tout au long de l'année. Plusieurs sérotypes viraux peuvent se manifester simultanément dans la même zone géographique et il est fréquent que le même patient soit infecté par plus d'une souche virale. Dans les pays industrialisés des climats tempérés, les rotaviroses atteignent un pic pendant la saison d'hiver et les infections mixtes sont rares. Les rotavirus se transmettent par voie féco-orale et il suffit d'un inoculum faible pour provoquer une infection. On ne connaît pas de réservoirs animaux pour les rotavirus humains et les porteurs humains asymptomatiques ne semblent pas être une source importante de cas sporadiques. Les rotavirus peuvent provoquer des infections nosocomiales chez l'enfant et sont associés à la diarrhée chez les voyageurs, les personnes âgées et les personnes qui s'occupent d'enfants en bas âge.

## Le germe pathogène

Les rotavirus appartiennent à la famille des réoviridés; ce sont des virus de 70 nm de diamètre, non enveloppés, comportant un ARN bicaténaire à 11 segments. La classification des groupes repose sur l'antigène de capsid interne et seul le groupe A joue un rôle étiologique important dans les maladies de l'enfant. Les 2 protéines de structure de la capsid externe, la glycoprotéine VP7 (ou protéine G) et la protéine VP4 clivée par une protéase (ou protéine P), définissent les sérotypes viraux contre lesquels sont élaborés les anticorps neutralisants. A l'échelle mondiale, les sérotypes G1-G4 sont les plus fréquemment associés à la diarrhée à rotavirus; d'autres sérotypes semblent toutefois jouer un rôle dans certains contextes. On a pu observer une réactivité croisée entre les antigènes de rotavirus humains et les antigènes de plusieurs rotavirus animaux et on a montré que des souches de rotavirus isolées chez l'homme étaient parfois réassorties à partir de souches humaines et animales. Il semble toutefois peu probable que ce phénomène ait eu un impact significatif sur l'histoire naturelle des infections ou des maladies à rotavirus, et l'homme semble être l'unique réservoir des souches humaines. Les rotavirus ne sont pas inhibés par les antiviraux existants. Il existe des méthodes immunologiques simples et peu coûteuses qui permettent de détecter les rotavirus dans les selles.

---

## Réponse immunitaire protectrice

Les indicateurs immunitaires de protection contre les rotaviroses ne sont pas bien définis. Les anticorps neutralisants vis-à-vis des 2 antigènes de capsid externe VP7 et VP4, ainsi que les IgG ou les IgA dirigées contre VP6, l'antigène de capsid interne, ont été corrélés à l'immunité protectrice par certains investigateurs. Une réponse en IgA spécifique de rotavirus et dirigée contre VP6 serait indispensable pour assurer l'immunité protectrice au niveau de la muqueuse intestinale. L'immunité à médiation cellulaire est probablement liée à l'élimination de l'infection. L'immunogénicité des vaccins antirotavirus est en général appréciée par la séroconversion en IgA sériques ou par le titre d'anticorps neutralisants dirigés contre la souche vaccinale.

La première infection à rotavirus chez un enfant suscite une réponse immunitaire spécifique du sérotype, laquelle s'amplifie à l'occasion de contacts répétés. L'immunité acquise au cours de ces premières infections protège contre une maladie grave lors des expositions ultérieures à des rotavirus de sérotypes différents. L'allaitement au sein pourrait apporter une certaine protection contre la maladie chez le très jeune nourrisson. L'infection à rotavirus symptomatique survient essentiellement dans les 2-3 premières années de la vie, au cours desquelles la plupart des enfants partout dans le monde acquièrent une immunité vis-à-vis de la diarrhée à rotavirus.

## Raison d'être de la vaccination

La diarrhée à rotavirus constitue un problème de santé publique important dans le monde et la mise au point d'un vaccin est considérée comme hautement prioritaire par l'OMS. L'incidence des diarrhées à rotavirus n'étant pas sensiblement différente dans les pays développés ou les pays en développement, il est peu probable que les améliorations apportées à l'environnement aient un impact déterminant sur l'incidence de la maladie, même si la mortalité due aux rotavirus diminue avec l'augmentation du niveau de vie. La réhydratation orale est le traitement de choix et peut sauver des vies mais ne réduit pas la propagation du virus. Il n'existe pas à l'heure actuelle de chimiothérapie spécifique contre les rotavirus. Une immunité naturelle a été mise en évidence par l'immunité conférée par une ou plusieurs infections naturelles et l'expérience acquise depuis une décennie avec différents vaccins expérimentaux milite clairement en faveur de l'immunoprophylaxie par la vaccination. Dans les pays industrialisés, les vaccins antirotavirus buccaux expérimentaux ont montré une efficacité protectrice de 80 % ou plus contre les formes graves de rotaviroses. A l'exception d'une fièvre légère à modérée chez environ 20 % des personnes vaccinées le quatrième jour, on n'a observé que des réactions postvaccinales minimales et les études coût/efficacité indiquent que, selon le prix, un vaccin antirotavirus pourrait être rentable.

## Vaccins antirotavirus expérimentaux

Les premiers vaccins antirotavirus utilisaient des souches de rotavirus d'origine bovine ou simienne, atténuées par passage en culture cellulaire au laboratoire. Les essais cliniques avec ces vaccins expérimentaux à souche unique (monovalents) ont eu des résultats variables, et on a donc mis au point des vaccins polyvalents. Dans ces vaccins, des gènes sélectionnés à partir de sérotypes de rotavirus humains courants ont été réassortis dans des souches virales animales appropriées. Plusieurs de ces vaccins antirotavirus réassortis sont en cours de mise au point : l'un est une association

---

tétravalente de rotavirus humains et simiens (rhésus), les autres étant des associations tétravalentes/pentavalentes de souches humaines et bovines. Un vaccin expérimental récent est basé entièrement sur une souche humaine de rotavirus.

Le seul vaccin antirotavirus actuellement autorisé sur le marché est un vaccin réassorti utilisant une souche de rotavirus simien (rhésus) (RRV) qui possède la protéine VP7, étroitement apparentée à la protéine du sérotype G3 du rotavirus humain. Pour susciter une immunité protectrice contre les autres sérotypes les plus courants, on a mis au point des vaccins réassortis obtenus par substitution d'un gène unique et incorporant les spécificités G1, G2 ou G4 du rotavirus humain; leur innocuité et leur immunogénicité ont été testées individuellement, puis ils ont été associés pour constituer le cocktail vaccinal G1-G4 tétravalent (RRV-TV). Une dose orale de ce vaccin (concentration virale : 4 x 100 000 ufp/dose) est administrée à 3 reprises séparées d'environ 4 semaines aux nourrissons de 6-26 semaines.

L'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité de ce vaccin ont été étudiées chez de nombreux nourrissons aux Etats-Unis d'Amérique, en Finlande et au Venezuela. Des essais sur le terrain dans ces mêmes pays ont mis en évidence une efficacité de 49 %-68 % contre toutes les diarrhées à rotavirus, et de 64 %-100 % contre une pathologie sévère. De plus, ce vaccin a permis d'obtenir une diminution significative de la durée de la diarrhée. Si le virus de sérotype G1 était la cause majeure de diarrhée à rotavirus pendant tous ces essais, le RRV-TV s'est également montré protecteur contre les affections à sérotype autre que G1. Le résultat de l'essai conduit récemment au Venezuela est particulièrement encourageant dans la mesure où il a montré l'efficacité du vaccin dans un milieu socio-économiquement défavorisé. Une dose 10 fois plus faible de vaccin administré dans des essais réalisés au Brésil et au Pérou n'a eu qu'un effet protecteur faible, voire nul, donnant à penser que l'efficacité est peut-être liée à la dose; la fréquence peu importante des affections graves dans ces études complique toutefois l'interprétation des résultats.

Si la souche vaccinale est retrouvée dans les selles des enfants vaccinés, rien n'indique la survenue de diarrhées postvaccinales ni l'observation d'une séroconversion parmi leurs contacts. L'allaitement au sein ne modifie pas considérablement l'efficacité du RRV-TV, et le RRV TV ne diminue pas l'immunité suscitée par les vaccins administrés concurremment chez l'enfant tels que les vaccins antidiphtérique-antitétanique-anticoquelucheux, antipoliomyélitique oral, anti-hépatite B et anti-*Haemophilus influenzae* type b.

### **Effets indésirables**

Pendant les 3-4 jours qui suivent l'administration de la première dose de RRV-TV, une fièvre de 38-39°C, accompagnée d'irritabilité et de perte d'appétit peut survenir chez jusqu'à 20 % des vaccinés. Ni vomissement, ni diarrhée n'ont été notés dans ce groupe.

---

## Contre-indications

Comme avec la plupart des autres vaccins vivants, les vaccins antirotavirus ne doivent pas être administrés à l'enfant atteint d'une immunodéficience connue ou présumée, anomalies congénitales du système immunitaire, infection à VIH ou tumeurs par exemple, ni à l'enfant sous immunodépresseurs.

## Position de l'OMS sur les vaccins antirotavirus

Le comité d'orientation de l'OMS pour les vaccins contre les maladies diarrhéiques continue de considérer que la mise au point d'un vaccin antirotavirus est absolument prioritaire. Si l'OMS encourage l'introduction de vaccins antirotavirus partout dans le monde, l'accent est mis sur les pays où la morbidité est la plus élevée. Toutefois, en raison de différences sur le plan de l'épidémiologie, des priorités sanitaires et des moyens économiques, les vaccins antirotavirus seront introduits à un rythme différent dans les programmes nationaux de vaccination.

Les informations générales présentées ci-dessus montrent que les rotaviroses constituent un problème médical et socio-économique considérable à l'échelle mondiale. Seul 1 vaccin antirotavirus expérimental, à savoir le vaccin RRV-TV, est actuellement autorisé sur le marché. De nombreuses données montrent que ce vaccin confère une protection efficace contre les formes graves de rotaviroses chez l'enfant âgé de <2 ans dans les pays industrialisés. Des résultats pareillement encourageants ont été obtenus lors d'un essai unique au Venezuela. Le vaccin RRV-TV est sans danger et peut être facilement adapté aux programmes nationaux de vaccination infantile. L'administration orale est importante du point de vue logistique. Jusqu'ici, aucune interférence substantielle durable en cas d'administration simultanée d'autres vaccins n'a été signalée. L'introduction d'un vaccin antirotavirus sans danger et efficace dans les pays industrialisés doit être saluée comme un premier pas important vers la maîtrise de la maladie dans le monde.

Avant de recommander l'adoption du vaccin antirotavirus dans le cadre des programmes de vaccination à grande échelle dans les pays en développement, il est indispensable d'en attester l'efficacité protectrice dans le cadre de ces pays. C'est pourquoi des études d'efficacité sont vivement encouragées, en particulier en Afrique et en Asie.

Si l'on peut obtenir des prix abordables pour les vaccins, la vaccination antirotavirus sera sans doute jugée hautement prioritaire dans toutes les régions où les rotaviroses sont considérées comme un problème de santé publique.

La dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS: Vaccins antirotavirus: Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1999, 74 : 33-40 ; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante : <http://www.who.int/wer/pdf/1999/wer7405.pdf>.

Il sera mis à jour lorsque de nouvelles données seront disponibles.

---

## Bibliographie de base

Bernstein DI, Sack DA, Rothstein E, Reisinger K, Smith VE, O'Sullivan D, Spriggs DR, Ward RL. Efficacy of live attenuated human rotavirus vaccine 89-12 in infants: a randomized placebo-controlled trial. *Lancet*, 1999, 354:287-290.

Bresee JS., Glass RI., Ivanoff B., Gentsch JR. Current status and future priorities for rotavirus vaccines development, evaluation and implementation in developing countries. *Vaccine*, 1999, 17:2207-2222.

Clark HF, Borian FE, Bell LM, Modesto K, Gouvea A, Plotkin AS. Protective effect of WC3 vaccine against rotavirus diarrhoea in infants during a predominantly serotype 1 rotavirus season. *Journal of Infectious Diseases*, 1998, 158:570-587.

Clark HF, Glass RI, Offit PA. Rotavirus vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines* (3rd ed.). Philadelphia: WB Saunders Company; 1999. pp. 987-1005.

Cook SM, Glass RI, LeBaron CW, Ho MS. Global seasonality of rotavirus infections. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1990, 68:171-177 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1990/Vol68-No2/bulletin\\_1990\\_68\(2\)\\_171-177.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1990/Vol68-No2/bulletin_1990_68(2)_171-177.pdf)

Perez-Schael I, Guntinas MJ, Perez M, Pagone V, Rojas AM, Gonzalez R, Cunto W, Hoshino Y, Kapikian AZ. Efficacy of the rhesus rotavirus-based quadrivalent vaccine in infants and young children in Venezuela. *New England Journal of Medicine*, 1997, 337:1181-1187.

*Report of the meeting on future directions for rotavirus vaccine research in developing countries, Genève, 9-11 février 2000.* Genève, 2000 (document non publié WHO/V&B/00.23) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www531.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www531.pdf)

Ryan MJ, Ramsay M, Brown D, Gay NJ, Farrington CP, Wall PG. Hospital admissions attributable to rotavirus infection in England and Wales. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 174(Suppl 1):S12-18.

Simonsen L, Morens DM, Elixhauser A, Gerber M, Van Raden M, Blackwelder WC. Incidence trends in infant hospitalization for intussusception: impact of the 1998-1999 rotavirus vaccination program in the United States. *Lancet*, 2001, 358,1224-1229.

Vesikari T, Joensuu J. Review of rotavirus vaccine trials in Finland. *Journal of Infectious Diseases*, 1996, 174(Suppl 1):S81-87.

Withdrawal of rotavirus vaccine recommendation. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48:1007.

---

# Vaccin antirubéolique

## Résumé et conclusions

La rubéole sévit dans le monde entier, d'ordinaire sous forme de maladie bénigne de l'enfance. Toutefois, lorsqu'elle survient en début de grossesse elle peut entraîner la mort du fœtus ou le syndrome de rubéole congénitale (SRC) caractérisé par de multiples malformations, notamment cérébrales, cardiaques, oculaires et auditives. Le SRC est une cause importante de déficience auditive et visuelle et d'arriération mentale dans les pays où la rubéole acquise n'a pas été endiguée ou éliminée.

Bien que la charge de morbidité due au SRC ne soit pas connue pour tous les pays, on estime que plus de 100 000 cas surviennent tous les ans rien que dans les pays en développement. Les soins suscités par le SRC sont très coûteux du fait des invalidités permanentes qu'il provoque. Les études coûts/avantages menées dans les pays développés et dans les pays en développement montrent que les avantages du vaccin antirubéoleux, s'il est associé au vaccin antirougeoleux dans les pays où la couverture est >80 %, l'emportent sur les coûts.

L'objectif principal de la vaccination antirubéoleuse est de prévenir la survenue de la rubéole congénitale ainsi que du SRC. Deux approches sont recommandées : a) prévention du SRC uniquement, moyennant la vaccination des adolescentes et/ou des femmes en âge de procréer; ou b) élimination de la rubéole ainsi que du SRC par le biais de la vaccination universelle des nourrissons et des jeunes enfants (avec/sans campagnes de masse), de la surveillance et en assurant l'immunité des femmes en âge de procréer.

Les vaccins antirubéoleux homologués qui sont actuellement le plus employés de par le monde utilisent la souche RA 27/3 du virus vivant atténué. On trouve en Chine et au Japon d'autres vaccins à virus vivants atténués. Les souches RA 27/3 sont atténuées par passage sur cellules diploïdes humaines et le vaccin s'est avéré efficace et sans danger. Les vaccins contre la rubéole que l'on trouve dans le commerce se présentent sous forme monovalente, en association avec les vaccins rougeoleux ou ourlien, ou sous forme de vaccin antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux (ROR). Grâce à des programmes bien conçus et bien exécutés, la rubéole et le SRC ont presque complètement disparu de nombre de pays.

---

## Considérations de santé publique

La rubéole sévit dans le monde entier. Elle se manifeste selon des schémas saisonniers (dans les zones tempérées, par exemple, à la fin de l'hiver et au printemps), avec des épidémies tous les 5-9 ans. Toutefois, l'étendue et la périodicité des épidémies de rubéole varient grandement aussi bien dans les pays développés que dans les pays en développement sans toutefois que l'on sache pourquoi. Avant l'introduction de la vaccination à grande échelle contre la rubéole, l'âge moyen de l'infection chez les enfants des pays industrialisés était de 6-12 ans et de 2-8 ans chez les enfants des zones urbaines des pays en développement. La proportion de femmes en âge de procréer qui sont sensibles à la rubéole varie considérablement (les données provenant d'études vont de <5 % au Koweït à 60 % dans les zones rurales du Panama) et reflète principalement les différences épidémiologiques et socio-économiques des populations étudiées. Le risque le plus élevé de SRC se trouve dans les pays où les femmes en âge de procréer présentent un taux de sensibilité élevé. Bien que des études aient fait état de taux de sensibilité peu élevés dans certaines populations de quelques pays, il se peut que ces données reflètent des variations locales et, de ce fait, leur extrapolation masquerait les avantages nationaux importants que l'introduction de la vaccination contre la rubéole pourrait apporter.

Les pays en développement disposent de peu de statistiques fiables sur le SRC, mais le taux d'incidence de SRC dans les pays développés et en développement avant l'introduction du vaccin antirubéoleux a semblé fluctuer pendant les périodes endémiques entre 0,1-0,2 pour 1 000 naissances vivantes. En période épidémique le taux a varié de 1 à 4 pour 1 000 naissances vivantes sans qu'il y ait de différence marquée entre les pays industrialisés et les pays en développement. Les grandes épidémies peuvent entraîner des taux de morbidité très élevés. Lors de l'épidémie qui a sévi en 1964-1965 aux Etats-Unis, on a enregistré environ 12,5 millions de cas de rubéole, avec plus de 2 000 cas d'encéphalite, plus de 11 250 avortements, plus de 20 000 cas de SRC, plus de 11 000 cas de surdité, 3 580 enfants aveugles et 1 800 cas d'arriération mentale.

Quand on se limite à vacciner les adolescentes et les femmes en âge de procréer, l'épidémiologie de la rubéole s'en trouve peu affectée étant donné que la plupart des infections surviennent avant l'âge de la vaccination. Lorsqu'on procède ainsi, l'incidence du SRC décroît linéairement avec le niveau de couverture. Toutefois, cette stratégie ne peut déboucher sur l'élimination du SRC, ne serait-ce que parce qu'il faudrait que toutes les femmes sensibles soient effectivement immunisées.

La vaccination des enfants des deux sexes réduit le nombre d'infections et allonge l'intervalle entre les épidémies en réduisant la circulation du virus de la rubéole dans la communauté. Ainsi, un programme de vaccination limité aux enfants pourrait avoir pour conséquence une augmentation du nombre de sujets sensibles parmi la population adulte. Plus la couverture vaccinale sera élevée, plus cet effet sera marqué. Cette modification de la proportion de sujets sensibles parmi les groupes d'âge moins jeunes peut donner lieu à davantage de cas de SRC que dans la période précédant la vaccination.

---

Les vaccins antirubéoleux pour la vaccination des enfants sont utilisés par les médecins du secteur privé d'un très grand nombre de pays, y compris dans des régions où la rubéole ne fait pas partie des programmes de vaccination officiels. Ces prestations du secteur privé peuvent avoir un effet sur la dynamique de la transmission et augmenter la sensibilité chez les femmes en âge de procréer, comme on a pu le voir récemment en Grèce.

Dans grand nombre de pays développés et dans quelques pays en développement, la vaccination à grande échelle contre la rubéole au cours de la dernière décennie a radicalement réduit, voire pratiquement éliminé, la rubéole et le SRC.

Outre les exigences de la surveillance pour toute maladie évitable par la vaccination, il y a des besoins spécifiques dans le cas de la rubéole en raison de son impact pendant la grossesse. Des méthodes adaptées à la surveillance du SRC sont entre autres l'étude des dossiers hospitaliers, des études sur la surdité/c c t , les rapports des médecins cliniciens et la recherche active des cas de SRC après des flambées de rubéole acquise. Lorsqu'il y a accès aux interruptions de grossesse thérapeutiques, leur nombre suite à une rubéole peut constituer un indicateur sensible de l'impact d'un programme de vaccination contre la rubéole. Si les ressources le permettent, une surveillance sérologique longitudinale peut suivre l'impact d'un programme de vaccination, notamment par la collecte d'échantillons parmi les femmes visitant les cliniques prénatales. Le suivi des changements dans la séroprévalence selon l'âge et le sexe fournit des données permettant d'identifier les modifications à apporter à la stratégie de vaccination. L'intégration de la recherche des cas de rubéole en laboratoire avec les activités visant à renforcer la surveillance de la rougeole et de la dengue permettra de déceler la circulation de la rubéole, et de confirmer les cas cliniques présumés.

### **L'agent pathogène et la maladie**

Le virus de la rubéole, un togavirus du genre rubivirus, est un virus à ARN monocaténaire enveloppé   sérotype unique qui ne donne pas lieu à une réaction croisée avec d'autres togavirus. L'humain est le seul hôte connu. Le virus de la rubéole est transmis par voie respiratoire et sa réplication se fait dans la muqueuse du rhinopharynx et dans les ganglions lymphatiques locaux. La période d'incubation est de 12-23 jours, la moyenne se situant à 18 jours. La virémie survient 5-7 jours après exposition et le virus se répand dans différents organes. Chez les femmes enceintes, le virus infecte le placenta et le fœtus.

On trouve le virus de la rubéole dans le rhinopharynx 1 semaine avant l'apparition de l'éruption et jusqu'à 2 semaines après celle-ci, l'élimination maximale se produisant après 1-5 jours. Les nourrissons atteints de rubéole congénitale peuvent éliminer le virus pendant une année ou plus dans leurs sécrétions pharyngées et leurs urines. Le diagnostic de la rubéole doit être confirmé par une analyse de laboratoire, surtout quand il n'y a pas épidémie. La sérologie est la méthode diagnostique de choix pour les tests de laboratoire courants. La présence d'IgM rubéolique ou la mise en évidence d'une augmentation importante de l'IgG rubéolique dans une paire de sérums provenant du malade en phase aigu e et en période de convalescence donne la preuve d'une infection rubéoleuse en cours ou récente. L'isolement du virus est fastidieux, il revient cher et n'est pas utilisé d'ordinaire pour le diagnostic.



---

La rubéole acquise est caractérisée par une éruption transitoire érythémateuse, une conjonctivite, un coryza, une adénopathie sous-occipitale, une fièvre modérée et des nausées. Les arthralgies et l'arthrite sont rarement présentes chez l'enfant, mais affectent jusqu'à 70 % des adultes, notamment les femmes. Les phénomènes hémorragiques, le syndrome de Guillain-Barré et l'encéphalite ne surviennent que rarement. Selon les études sérologiques, 20 %-50 % des infections rubéoliques sont infracliniques.

La rubéole congénitale et le SRC sont causés par une infection en début de grossesse. La rubéole contractée juste avant la conception et pendant les premières 8-10 semaines de grossesse peut donner lieu dans 90 % des cas à de multiples malformations et elle est souvent cause d'avortement spontané ou de mortinatalité. Le risque diminue ensuite. Les malformations fœtales sont rarement associées à la rubéole maternelle après la 16<sup>e</sup> semaine de grossesse, bien qu'une surdité de perception puisse occasionnellement se produire jusqu'à la 20<sup>e</sup> semaine. Les lésions associées au SRC sont ophtalmiques (p. ex. cataracte, microphthalmie, glaucome, rétinopathie pigmentaire, chorioretinite), auditives (p. ex. surdité de perception), cardiaques (p. ex. persistance du canal artériel, rétrécissement périphérique de l'artère pulmonaire, ou communication interventriculaire), et craniofaciales (p. ex. microcéphalie). Les SRC peuvent comporter des manifestations néonatales telles que méningo-encéphalite, hépato-splénomégalie, hépatite, thrombopénie et lésions radiologiques des os longs (image radiologique caractéristique et pathognomonique du SRC). Les complications de la thrombopénie peuvent être mortelles. La pneumonie interstitielle est une complication du SRC chez l'enfant. Les nourrissons atteints de SRC qui survivent à la période néonatale peuvent avoir de graves troubles de développement (p. ex. lésions visuelles et auditives) et sont à risque plus élevé de retard de maturation, notamment autisme, diabète sucré de type 1 et thyroïdite. Une encéphalopathie progressive évoquant une panencéphalite sclérosante subaiguë a été observée chez les personnes atteintes de SRC.

## **Réponse immunitaire**

L'infection naturelle induit d'ordinaire une immunité à vie. Il y a eu quelques rares cas de réinfection prouvée sérologiquement qui sont survenus soit suite à une infection naturelle antérieure, soit après la vaccination. Il a été fait état de quelques cas de réinfection lors de la grossesse donnant lieu au SRC chez des femmes possédant une immunité acquise naturellement ou par la vaccination, mais le risque pour le fœtus est faible. Les anticorps sont décelables environ 14-18 jours après la contamination, à peu près au moment où l'éruption maculopapuleuse survient. On observe alors une élévation des titres d'IgM et d'IgG, mais les titres d'anticorps IgM baissent assez rapidement et d'ordinaire ne peuvent plus être détectés au bout de 8 semaines alors que l'IgG persiste. Une réponse lymphocytaire à support cellulaire spécifique à la rubéole commence une semaine après la réponse humorale et semble persister pour toute la vie. Les anticorps maternels acquis passivement protègent contre la rubéole pendant les premiers mois de vie et peuvent modifier la réponse immunitaire au vaccin contre la rubéole.

---

## Vaccins antirubéoleux

Il existe un certain nombre de vaccins contre la rubéole administrés soit sous forme de vaccins antigéniques, soit en association avec le vaccin contre la rougeole (RR), le vaccin antiourlien, ou les vaccins rougeoleux et ourlien (ROR). La plupart des vaccins antirubéoleux homologués actuellement utilisent la souche RA 27/3 du virus vivant atténué par passage sur cellules diploïdes humaines. Le vaccin RA 27/3 est très stable à  $-70^{\circ}\text{C}$ . Conservé à  $4^{\circ}\text{C}$ , il reste actif pendant au moins 5 ans. Le vaccin doit être entreposé à une température de  $2^{\circ}\text{C}$ - $8^{\circ}\text{C}$  à l'abri de la lumière. Chaque dose de ce vaccin, administrée par voie sous-cutanée, contient un nombre défini de particules virales actives ( $>1\ 000$  TCID<sub>50</sub>). D'autres souches atténuées telles que Matsuba, DCRB 19, Takahashi, Matsuura et TO-336 sont utilisées principalement au Japon; la souche BRD-2 est utilisée en Chine.

Le vaccin RA27/3 est très efficace. Dans les essais cliniques, 95 %-100 % des sujets sensibles âgés de 12 mois et plus ont produit des anticorps antirubéoleux 21-28 jours après la vaccination. Même lorsqu'il est administré à l'âge de 9 mois, le vaccin donne des taux de séroconversion  $>95$  %. On suppose généralement que l'immunité conférée par le vaccin dure toute la vie même si les anticorps ne peuvent plus être décelés. Une étude de la durée de l'immunité suite à la vaccination ROR montre qu'environ 97 % des sujets vaccinés demeurent séropositifs 15 ans après la vaccination.

On administre d'ordinaire le vaccin antirubéoleux aux enfants de 12-15 mois, mais on peut également l'administrer à des enfants de 9 mois. Dans la plupart des pays, il est administré sous forme de RR ou de ROR, et l'âge auquel il est administré est celui qui convient à la vaccination antirougeoleuse. On peut également l'administrer à des enfants plus âgés, aux adolescents, étudiants, personnel s'occupant d'enfants, agents de santé, personnel militaire et hommes adultes en contact avec des femmes en âge de procréer. Il faut éviter de vacciner les femmes enceintes contre la rubéole à cause d'un risque tératogène éventuel dont l'existence n'a toutefois jamais été prouvé. Aucun cas de SRC n'a été signalé chez plus de 1 000 femmes enceintes sensibles qui ont été vaccinées par inadvertance au début de leur grossesse. Par conséquent, il n'est pas nécessaire de s'assurer qu'on n'est pas en présence d'une grossesse avant de vacciner une femme contre la rubéole. Si une grossesse est envisagée, un intervalle de 1 mois doit être respecté suite à une vaccination contre la rubéole. La vaccination antirubéoleuse des femmes enceintes ne justifie pas l'interruption de grossesse.

Les personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique à la néomycine ou de réaction anaphylactique suite à un vaccin antirubéoleux ne doivent pas être vaccinées. Il ne faut pas non plus administrer de vaccin antirubéoleux aux sujets souffrant d'immunodéficience avancée, due notamment à une maladie congénitale du système immunitaire, une affection maligne ou une thérapie immunosuppressive. Toutefois, les sujets séropositifs asymptomatiques peuvent être vaccinés. Les enfants atteints d'affection maligne ou à qui l'on a fait une greffe de moelle osseuse devraient être vaccinés contre la rubéole 6 mois après l'interruption du traitement immunosuppresseur. Si le sujet qui doit être vacciné est atteint d'une maladie grave, il convient de remettre la vaccination à plus tard. Les personnes souffrant de tuberculose évolutive ne doivent pas être vaccinées avant que le traitement n'ait été institué. Les anticorps antirubéoleux présents dans les produits sanguins peuvent entraver l'action du vaccin antirubéoleux. Par conséquent, les personnes recevant

---

des produits sanguins doivent attendre au moins 3 mois avant de se faire vacciner et, si possible, doivent éviter les produits sanguins pendant les 2 semaines qui suivent la vaccination.

En général, les effets secondaires du vaccin RA27/3 sont bénins, notamment chez les enfants. La plupart des données sur les effets indésirables concernent l'association ROR. Les effets secondaires les plus courants sont : douleurs, rougeurs et induration au point d'injection. Sont également couramment signalées fièvre et éruption légères, adénopathie, myalgie et paresthésie. Les symptômes articulaires sont rares chez les enfants (0 %-3 %) et chez les hommes, mais fréquents chez les adolescentes et les femmes adultes vaccinées; il s'agit d'arthralgies (25 %) et d'arthrites (10 %) qui durent de quelques jours à 2 semaines. Ces réactions passagères semblent survenir uniquement chez les sujets non immuns, pour lesquels le vaccin est important. Par conséquent, il ne faut pas s'abstenir de vacciner les femmes dont l'état immunitaire par rapport à la rubéole n'est pas connu de peur d'effets secondaires injustifiés. Comme la vaccination de sujets immuns ne présente aucun danger, il n'est pas nécessaire de recourir à un examen sérologique avant la vaccination. On a pu craindre que la vaccination antirubéoleuse des femmes adultes soit parfois une cause d'arthrite chronique, mais d'après des études épidémiologiques de grande envergure, le vaccin antirubéoleux n'a aucune responsabilité dans les maladies articulaires chroniques. La thrombopénie n'est guère courante : moins de 1 cas pour 30 000 doses administrées. Les réactions anaphylactiques au vaccin RA27/3 sont peu fréquentes.

### **Raisons d'être des programmes de vaccination antirubéoleuse**

La raison principale de la vaccination antirubéoleuse est de prévenir la rubéole congénitale et notamment le SRC qui est une cause importante de surdité, de cécité et d'arriération mentale. La charge que représente le SRC n'est pas bien définie dans toutes les régions du monde. Toutefois, on a trouvé le syndrome partout où on l'a cherché et plus de 100 000 cas de SRC peuvent survenir tous les ans rien que dans les pays en développement.

La vaccination antirubéoleuse fait partie des programmes nationaux de vaccination de la majorité des pays et territoires du monde. Le vaccin offre une protection très élevée et ne présente aucun effet secondaire important. Les soins que nécessite un SRC sont très coûteux dans tous les pays. Toutes les études sur les coûts et les avantages de la vaccination antirubéoleuse, tant dans les pays en développement que développés, ont montré que les bénéfices l'emportent sur les coûts et que la vaccination contre la rubéole est rentable, surtout lorsqu'elle est associée à la vaccination antirougeoleuse (toutes ces études ont été menées dans des pays où la couverture est >80 %). Au cours de la dernière décennie, la vaccination antirubéoleuse à grande échelle a radicalement réduit, voire même pratiquement éliminé, les cas de rubéole et de SRC d'un grand nombre de pays développés et de quelques pays en développement.

---

## Position de l'OMS sur les vaccins antirubéoleux

Les vaccins antirubéoleux actuels homologués au niveau international, Qu'ils soient monovalents ou associés aux vaccins anti-ourlien et/ou antirougeoleux, satisfont à la plupart des directives OMS qui précèdent et se sont avérés très efficaces pour la prévention de la rubéole et du SRC dans différentes régions du monde. L'OMS recommande l'utilisation du vaccin antirubéoleux dans tous les pays qui disposent de programmes performants de vaccination des enfants, qui considèrent la réduction ou l'élimination du SRC comme un problème prioritaire de santé publique et où des ressources peuvent être mobilisées pour assurer la mise en œuvre d'une stratégie appropriée.

La charge mondiale de morbidité due au SRC a été suffisamment bien définie pour que l'on accorde à présent la priorité à des mesures de prévention et de lutte. Tous les pays devraient faire le point de leur situation eu égard à la rubéole et, le cas échéant, prévoir la vaccination. Même si tel ou tel pays n'a pas besoin d'effectuer une surveillance approfondie et de mener des études coûts/avantages avant d'appliquer la vaccination antirubéoleuse, il lui faut disposer de données de base sur le profil de sensibilité des femmes en âge de procréer (p. ex. par le biais des examens sérologiques des femmes qui se présentent dans les services prénatals) sur lesquelles fonder son choix en matière de politique vaccinale. En outre, il faut instituer la surveillance du SRC comme le préconisent les directives de l'OMS.

Dans les pays dont les ressources sont limitées et où les taux de sensibilité des jeunes femmes sont très faibles, comme l'atteste la faible incidence de SRC, il est préférable de ne pas se lancer dans une vaccination à grande échelle contre la rubéole.

Pour les pays souhaitant se prémunir contre la rubéole congénitale, y compris le SRC, on recommande 2 politiques : a) prévention du SRC uniquement moyennant la vaccination des adolescentes et/ou des femmes en âge de procréer; ou b) élimination de la rubéole ainsi que du SRC par le biais de la vaccination universelle des nourrissons, de la surveillance et de l'assurance de l'immunité des femmes en âge de procréer. Les décisions concernant la meilleure marche à suivre doivent se baser sur le niveau de susceptibilité des femmes en âge de procréer, le fardeau de morbidité due au SRC, la qualité du programme de vaccination de base indiqué par la couverture de routine pour la rougeole, l'infrastructure et les ressources disponibles pour les programmes de vaccination des enfants et des adultes, l'assurance de la sécurité des injections, et les autres priorités en matière de santé.

Les pays souhaitant éviter le SRC doivent vacciner les adolescentes et/ou les femmes en âge de procréer. La population qu'il s'agira de cibler dépendra du profil de sensibilité, de l'acceptation culturelle et de la faisabilité opérationnelle. Des campagnes de masse à l'intention des femmes en âge de procréer donneraient sans doute les résultats les plus rapides. Pour accroître l'impact, il faudrait aussi que les hommes soient vaccinés. Une vaccination systématique pourrait en définitive donner la même protection, mais seulement après une certaine période de temps pendant laquelle on verrait apparaître des cas de SRC.

---

Chez les sujets non vaccinés, la sensibilité ou l'immunité à la rubéole ne peuvent être déterminées que par des tests sérologiques. Toutefois, ces tests sont coûteux et peu pratiques sur le plan opérationnel; or, comme il n'y a pas de danger à vacciner des sujets immuns, le dépistage sérologique de la sensibilité n'est pas recommandé.

La vaccination des adultes contre la rubéole ne risque pas d'altérer la dynamique de la transmission, alors qu'un programme de vaccination des enfants insuffisamment appliqué peut faire augmenter le nombre de sujets sensibles parmi les adultes, notamment les femmes en âge de procréer, avec le risque d'une augmentation de cas de SRC. Par conséquent, il est essentiel que les programmes de vaccination destinés aux enfants atteignent et maintiennent des taux de couverture élevés.

Pour éviter de modifier la dynamique de la transmission et, de ce fait, d'augmenter la sensibilité à la rubéole des femmes en âge de procréer, il convient de surveiller de près l'ampleur et l'impact des vaccinations antirubéoleuses pratiquées dans le secteur privé.

Après l'introduction de la vaccination antirubéoleuse à grande échelle, la couverture doit être mesurée par âge et par localité. Les systèmes habituels peuvent mesurer la couverture des nourrissons et des jeunes enfants, mais des efforts supplémentaires devront être consentis pour évaluer systématiquement les niveaux de couverture des adultes. On pourra ainsi suivre l'impact du programme dans le temps et orienter les activités futures.

Les pays ayant entrepris d'éliminer la rougeole devraient envisager de saisir cette occasion pour éliminer également la rubéole en utilisant le vaccin RR ou ROR dans le cadre de leurs programmes de vaccination des enfants et des campagnes contre la rougeole. Tous les pays qui entreprennent d'éliminer la rubéole devraient s'assurer que les femmes en âge de procréer sont immunes et que la couverture systématique des enfants est maintenue à >80 %.

La dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre : Vaccins antirubéoliques : Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2000, 75 : 161-169 ; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/2000/wer7520.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/2000/wer7520.pdf)

## Mode d'emploi

Type de vaccins	Virus vivant atténué
Nombre de doses	Une dose par voie intramusculaire ou sous-cutanée pour le vaccin monovalent, le vaccin RR ou le vaccin ROR
Calendrier	De 9 à 11 mois dans les pays de forte endémicité, plus tard dans les pays où la rubéole est bien maîtrisée
Rappels	Inutiles
Contre-indications	Réaction à une dose précédente ; grossesse (on constate en pratique que l'administration par inadvertance de vaccin à des femmes enceintes n'a pas entraîné d'anomalies, ce qui montre qu'une interruption de grossesse n'est pas indiquée en pareil cas)
Réactions indésirables	Malaise général, fièvre, éruption 5-12 jours plus tard ; rares cas d'arthrite ou de réactions anaphylactiques
Réactions indésirables	Malaise général, fièvre, éruption 5-12 jours plus tard ; rares cas d'arthrite ou de réactions anaphylactiques
Précautions particulières	Aucune

### Bibliographie de base

*Lutte contre la rubéole et le syndrome de rubéole congénitale (SRC) dans les pays en développement.* Genève, 2000 (document non publié WHO/V&B/00.03F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www525.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www525.pdf)

Cutts FT, Robertson SE, Diaz-Ortega J-L, Samuel R. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 1: burden of disease from CRS. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1997, 75:55-68 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1997/Vol75-No1/bulletin\\_1997\\_75\(1\)\\_55-68.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1997/Vol75-No1/bulletin_1997_75(1)_55-68.pdf)

Programme élargi de vaccination. Global Advisory Group. Part III. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1992, 67:50-54. ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO\\_WER\\_1992/WER1992\\_67\\_49-56%20\(N°8\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/wer/WHO_WER_1992/WER1992_67_49-56%20(N°8).pdf)

*Directives concernant la surveillance du syndrome de rubéole congénitale et de la rubéole Version pour les essais de terrain, mai 1999, Genève 1999* (document non publié WHO/V&B/99.22F); peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9935.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9935.pdf)

---

*Report of a meeting on preventing congenital rubella syndrome (CRS): immunization strategies, surveillance needs, Genève, 12-14 janvier 2000.* Genève: Organisation mondiale de la Santé; 2000 (document non publié WHO/V&B/00.10) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www508.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF00/www508.pdf)

Robertson SE, Cutts FT, Samuel R, Diaz-Ortega J-L. Control of rubella and congenital rubella syndrome (CRS) in developing countries, part 2: vaccination against rubella. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1997, 75:69-80 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1997/Vol75-No1/bulletin\\_1997\\_75\(1\)\\_69-80.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1997/Vol75-No1/bulletin_1997_75(1)_69-80.pdf)

*Rubella and congenital rubella syndrome in developing countries.* Genève, 1991 (document non publié EPI/GAG/91/WP.15, 1991) ; Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.

---

# Vaccin antitétanique (anatoxine)

## Stratégies de santé publique

Le tétanos est contracté par exposition environnementale aux spores de *Clostridium tetani* qui sont présentes partout dans le sol. La maladie est due à l'action d'une puissante neurotoxine produite au cours de la croissance anaérobie du bacille dans les tissus morts, par ex. dans des plaies souillées ou au niveau de l'ombilic en cas d'accouchement dans des conditions non stériles. On peut prévenir le tétanos par la vaccination au moyen de l'anatoxine tétanique et, dans le cas du tétanos maternel et néonatal, en vaccinant les femmes avant l'accouchement ou encore en encourageant les pratiques obstétricales aseptiques et les soins du cordon.

## Point de vue de l'OMS

### *Prévention du tétanos dans toutes les tranches d'âge*

La protection contre le tétanos est obtenue par l'administration de vaccins à base d'anatoxine tétanique (le vaccin antitétanique monovalent ou AT, le DTCoq, le vaccin antidiphthérique-antitétanique ou DT, et le vaccin Td à teneur réduite en anatoxine diphtérique) et peut commencer avant la naissance, se poursuivre au cours de la période néonatale et être maintenue par des rappels chez les sujets plus âgés. Le DTCoq doit être administré à 6, 10 et 14 semaines pour la prévention du tétanos. Si l'on dispose de ressources suffisantes, il faut administrer une deuxième dose de DTCoq environ un an après la primovaccination. Dans certains pays, on donne une quatrième dose de DTCoq entre 18 mois et quatre ans. C'est toutefois à chaque programme national de vaccination qu'il incombe d'apprécier la nécessité de procéder à des rappels supplémentaires de DTCoq, de DT ou de Td. Dans les pays où l'incidence de la coqueluche est faible, on peut utiliser la forme pédiatrique du vaccin bivalent antidiphthérique-antitétanique (DT) pour renforcer l'immunité chez les enfants d'âge préscolaire. Les rappels bivalents administrés aux enfants âgés de sept ans ou plus ainsi qu'aux adolescents et aux adultes doivent contenir une moindre quantité d'anatoxine diphtérique (Vaccin Td) pour éviter les réactions indésirables. Comme dans le cas de la lutte antidiphthérique, on a quelques raisons de penser qu'un seul rappel est peut-être insuffisant, mais un calendrier comportant des rappels systématiques de Td à peu près tous les dix ans semble idéal pour maintenir l'immunité.



## Prévention du tétanos néonatal

Le tétanos néonatal continue de poser un grave problème de santé publique dans le monde. Malgré une couverture vaccinale des femmes en âge de procréer en augmentation dans nombre de pays, avec au moins deux doses d'anatoxine tétanique, on estime que 238 000 cas de tétanos néonatal se sont produits en 2000, souvent avec un taux de létalité très élevé. Il y a encore une importante sous-notification du tétanos néonatal, car les populations les plus exposées au risque, qui appartiennent plutôt au monde rural, sont celles qui ont le plus de difficulté à accéder aux soins et à faire enregistrer les naissances.

**Tableau 7 : Calendrier de vaccination par l'anatoxine tétanique pour les femmes en âge de procréer et les femmes enceintes non encore exposées à l'AT, au Td ou au DTCoq<sup>†</sup>.**

Dose d'AT ou de Td	A administrer	Durée probable de protection*
1	Au premier contact ou le plus tôt possible pendant la grossesse	Nulle
2	Au moins 4 semaines après l'AT1	1-3 ans
3	Au moins 6 mois après l'AT2 ou pendant la grossesse suivante	Au moins 5 ans
4	Au moins un an après l'AT3 ou pendant la grossesse suivante	Au moins 10 ans
5	Au moins un an après l'AT4 ou pendant la grossesse suivante	Tant que la femme est en âge de procréer et peut-être plus longtemps

<sup>†</sup> Les femmes sont de plus en plus nombreuses à posséder un dossier attestant qu'elles ont déjà reçu un vaccin contenant de l'anatoxine tétanique, par exemple lors de leur première enfance ou à l'âge de scolarisation. Lorsque les femmes arrivent à l'âge de procréer, l'incidence du tétanos maternel et néonatal diminue encore: on estime que trois doses de DTCoq administrées à intervalles convenables donnent une protection équivalente à celle de deux doses d'AT/Td administrées à l'âge adulte.

\* Selon des études récentes, la durée de protection pourrait être plus longue que ne l'indique le tableau. La question est actuellement à l'étude.

En raison de la charge morbide importante que représente le tétanos, tous les Etats Membres de l'OMS, de l'UNICEF et du FNUAP sont convenus de se fixer comme objectif l'élimination du tétanos maternel et néonatal en tant que problème de santé public d'ici 2005. A cet effet, la maladie sera considérée comme éliminée lorsque le taux de tétanos néonatal sera tombé en dessous de 1 cas annuel pour 1000 naissances vivantes au niveau du district. Pour assurer la protection des nouveau-nés, les femmes doivent recevoir un minimum de deux doses d'anatoxine tétanique à au moins quatre semaines d'intervalle, la dose finale étant administrée au moins deux semaines avant l'accouchement (tableau 7). Cette mesure vient en compléter deux autres : le respect des conditions d'asepsie pendant les couches et les soins du cordon. La protection du nouveau-né dépend de la situation vaccinale de la mère. L'administration de trois doses d'AT ou de Td protège pendant au moins cinq ans contre le tétanos maternel et néonatal.

---

En ce qui concerne le programme, les femmes non encore vaccinées doivent recevoir deux doses d'AT ou de Td au cours de leur première grossesse et une dose d'AT ou de Td au cours de chacune des grossesses suivantes jusqu'à un maximum de cinq doses. Un titre protecteur d'anticorps est obtenu chez 80 à 90 % des sujets après la seconde dose et chez 95 à 98 % des femmes après la troisième dose. Une quatrième et une cinquième dose d'AT ou de Td administrées ultérieurement prolongent la durée de l'immunité pendant encore de nombreuses années (tableau 7). Le Td est préférable car il a l'avantage de protéger également contre la diphtérie.

### *Élimination du tétanos maternel et du tétanos néonatal*

L'objectif actuel est d'éliminer le tétanos maternel et néonatal en tant que problème de santé publique dans tous les pays d'ici 2005. Les stratégies d'élimination reposent sur les mesures suivantes :

Pour parvenir à l'élimination :

- Organisation d'activités de vaccination complémentaires dans les zones ou districts à haut risque où les femmes sont difficiles à atteindre par les services de vaccination systématique, de manière à vacciner au moins 90 % des femmes en âge de procréer avec trois doses d'anatoxine tétanique administrées à intervalles appropriés.
- Faire en sorte que les accouchements soient pratiqués dans de bonnes conditions d'asepsie en améliorant la formation des accoucheuses, en distribuant à cet effet des trousseaux spéciales et en facilitant l'accès au soins de santé.

Pour maintenir ensuite les choses en l'état :

- Une fois le tétanos éliminé des zones à haut risque, on s'efforcera de maintenir les choses en l'état en renforçant la vaccination systématique dans les centres de soins prénatals et autres installations fixes, mais également en menant des activités en périphérie et en procédant à des vaccinations en milieu scolaire.
- La vaccination en milieu scolaire est une méthode efficace pour assurer la protection permanente des personnes contre le tétanos et stimuler l'immunité antitétanique chez les femmes avant leur première grossesse. Lors de l'entrée à l'école, on administrera le vaccin Td (ou à défaut, le vaccin AT) aux filles et aux garçons. C'est lorsque le degré de scolarisation est élevé et que l'absentéisme est réduit que la vaccination en milieu scolaire donne les meilleurs résultats.
- On continuera à augmenter le nombre d'accouchements pratiqués dans de bonnes conditions d'asepsie.
- On poursuivra les activités de surveillance.

---

## Mode d'emploi

Type de vaccins	Anatoxine sous la forme de DTCoq, DT, AT ou Td
Nombre de doses	Au moins trois doses pour la primovaccination administrées par voie intramusculaire
Calendrier	A 6, 10 ou 14 mois* .Voir le tableau 7 pour le calendrier chez la femme enceinte
Rappels	DTCoq entre 18 mois et quatre ans** ; AT/Td tous les 10 ans
Contre-indications	Réaction anaphylactique à la dose précédente
Réactions indésirables	Des réactions locales ou générales bénignes sont courantes et elles sont de plus en plus fréquentes lorsque le nombre de doses augmente. Elles peuvent constituer une contre-indication à l'administration de doses supplémentaires
Précautions particulières	Réduction de la teneur en anatoxine diphtérique (Td au lieu d'AT) à partir de l'âge de sept ans.

\* le calendrier de primovaccination varie beaucoup d'un programme national à l'autre.

\*\* l'OMS recommande que, lorsque les ressources le permettent, une dose supplémentaire de DTCoq soit administrée environ un an après la primovaccination. Toutefois c'est à chaque programme national de vaccination qu'il incombe de déterminer si des rappels supplémentaires de DTCoq, DT ou Td sont nécessaires et à quel moment.

## Bibliographie de base

Centers for Disease Control and Prevention. Update: Vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1996, 45(RR-12):1-35.

*Manuel d'application pratique pour l'élimination du tétanos neonatal*. Genève, 1999 (document non publié WHO/V&B/99.14F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9925.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF99/www9925.pdf)

*Elimination du tétanos maternel et néonatal d'ici à 2005 Stratégies permettant d'éliminer le tetanus et d'éviter sa réapparition* FNUAP/UNICEF/OMS (document non publié WHO/V&B/02.09F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www694.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF02/www694.pdf)

Progrès dans l'élimination mondiale du tetanus néonatal, 1990-1998. *Relevé épidémiologique hebdomadaire* 1999;74:73-80 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/1999/wer7410.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/1999/wer7410.pdf)

*Replacing tetanus toxoid (TT) and diphtheria-tetanus toxoid (DT) with tetanus-diphtheria toxoid (Td)*. Genève: Organisation mondiale de la Santé ; 1998 (document non publié WHO/GPV/98.06).

---

*Report of the meeting of the Scientific Advisory Group of Experts (SAGE), Genève, 9-11 juin 1998 (CVI et GPV). Genève, 1998 (document non publié WHO/GPV/98.06) ; Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse.*

Stanfield JP, Galazka A. Neonatal tetanus in the world today. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1984, 62:647-669 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1984/Vol62-No4/bulletin\\_1984\\_62\(4\)\\_647-669.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1984/Vol62-No4/bulletin_1984_62(4)_647-669.pdf)

*Les bases immunologiques de la vaccination. Module 3: Le tétanos. Genève, 1993 (document non publié WHO/EPI/GEN/93.13F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod3\\_f.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod3_f.pdf)*

---

# Vaccin antityphoïdique

## Résumé et conclusions

La fièvre typhoïde est une infection généralisée grave due à une entérobactérie pathogène, *Salmonella typhi*. Cette infection se propage par la voie féco-orale et elle est en relation étroite avec une hygiène alimentaire déficiente et un assainissement insuffisant. Dans les zones d'endémie, ce sont les écoliers et les jeunes adultes qui sont le plus souvent touchés.

Au cours des dernières décennies, la fièvre typhoïde a en grande partie disparu des pays industrialisés, mais elle continue à poser un grave problème de santé publique dans plusieurs régions d'Asie qui appartenaient naguère à l'ex-URSS, dans certains secteurs de l'Asie méridionale et Orientale, en Afrique et en Amérique du Sud. Selon une estimation prudente de l'OMS, 16 millions de cas se produiraient chaque année, dont environ 600 000 mortels. Le portage intestinal asymptomatique est courant dans les régions d'endémie et constitue une importante source de contamination. L'apparition de souches de *S. typhi* polychimiorésistantes complique de plus en plus le traitement des malades et des porteurs asymptomatiques de salmonelles par les anti-infectieux.

On estime que la vaccination des populations à haut risque constitue la stratégie la plus prometteuse pour faire obstacle à la fièvre typhoïde. L'ancien vaccin entier inactivé par la chaleur confère, selon des études contrôlées, une protection comprise entre 51 % et 67 %, mais il provoque souvent des réactions indésirables. C'est pourquoi il est désormais remplacé dans les pays industrialisés par des vaccins antityphoïdiques plus récents. Il existe actuellement 2 vaccins homologués dont l'efficacité protectrice est comparable à celle du vaccin entier, mais qui sont dépourvus d'effets secondaires. L'un de ces vaccins, administré par voie parentérale, est constitué du polyoside Vi purifié de *S. typhi*. L'autre, le Ty21a, est un vaccin vivant atténué administré par voie orale. Administrés selon leurs schémas respectifs, les 2 vaccins confèrent une immunité protectrice qui dure plusieurs années. Il y a eu relativement peu d'essais bien contrôlés portant sur l'efficacité de ces vaccins, mais ceux qui ont été consacrés aux écoliers incitent à penser que la vaccination antityphoïdique à grande échelle de certains groupes de population pourrait constituer un pas important en avant vers la maîtrise de la maladie.

---

## Considérations de santé publique

La typhoïde est due à *Salmonella enterica*, serovar Typhi, une entérobactérie pathogène extrêmement virulente et invasive que l'on désigne traditionnellement sous le nom de *Salmonella typhi*. Seul l'humain est touché et le plus souvent, la contamination s'effectue par l'ingestion d'aliments ou d'eau eux-mêmes contaminés par les excréta de porteurs. Selon une estimation prudente de l'OMS, l'incidence annuelle mondiale de la typhoïde est de 0,3 %, ce qui correspond à environ 16 millions de cas, dont environ 600 000 ont une issue fatale. Dans certains pays en développement d'Asie et d'Afrique, l'incidence annuelle atteindrait 1 %, avec des taux de létalité pouvant aller jusqu'à 10 %. Environ 70 % de l'ensemble des décès par suite de typhoïde se produisent en Asie. Les données hospitalières et les études de surveillance passive en provenance des zones d'endémie montrent que l'incidence de la typhoïde culmine à un âge situé entre 5 et 12 ans. Chez les enfants de <2 ans, les manifestations cliniques sont plutôt bénignes et il est fréquent que le bon diagnostic ne soit pas posé dans cette tranche d'âge. Cependant, une étude récente de surveillance prospective communautaire effectuée en Inde montre que l'incidence de la maladie pourrait passer par un maximum dès l'âge de 1-5 ans. Il est donc nécessaire de mieux connaître l'épidémiologie par âge de la typhoïde dans les zones de forte endémie. S'il est vrai que l'amélioration des conditions de vie et l'utilisation des antibiotiques vers la fin des années 40 ont entraîné un recul spectaculaire du nombre de cas et de la mortalité typhoïdiques dans les pays industrialisés, la maladie reste un important problème de santé publique dans de nombreuses régions de l'Asie méridionale et orientale, de l'Afrique et de l'Amérique du Sud. En 1996-1998, une importante flambée de typhoïde a éclaté au Tadjikistan, causant plus de 24 000 cas. On a récemment signalé un accroissement du nombre de cas en Ouzbékistan voisin.

Actuellement, l'antibiothérapie permet une réduction importante de la mortalité typhoïdique. Cependant, depuis quelques années, *S. typhi* acquiert peu à peu une résistance aux antibiotiques oraux les plus largement disponibles pour le traitement de la maladie, comme le chloramphénicol, l'association triméthoprime-sulfaméthoxazole, l'ampicilline et la tétracycline. C'est ainsi qu'au Vietnam, on a observé que 89 %-93 % des souches de *S. typhi* étaient polychimiorésistantes et qu'au Tadjikistan, la résistance de cette bactérie aux anti-infectieux s'étend désormais à de nouveaux produits tels que les céphalosporines et les quinolones de troisième génération.

Il est difficile d'évaluer l'impact socio-économique de la fièvre typhoïde dans les zones d'endémie, mais il est vraisemblablement important. Aux Etats-Unis, on estime que le coût médical direct d'un cas de typhoïde se situe entre 2 500 et 4 500 dollars US.

---

## L'agent pathogène et la maladie

Le genre *Salmonella* appartient à la famille des Enterobacteriaceae. Les salmonelles sont des bacilles anaérobies facultatifs à Gram-négatif, non sporulants. Leur mobilité est assurée par la présence de flagelles péritriches (antigène H). La désignation taxonomique de *S. typhi* est *Salmonella enterica*, sous-espèce *enterica*, serovar Typhi. Outre l'antigène H, la présence de 2 antigènes polysidiques de surface permet d'affiner la caractérisation de *S. enterica*. L'un est l'antigène somatique O qui caractérise le séro groupe (*S. typhi* appartient au séro groupe D). Le second antigène est l'antigène capsulaire Vi (pour virulence) qui est associé à la lyse à médiation complémentaire et à la résistance à l'activation du complément par la voie alterne.

Une fois ingérée, la bactérie peut atteindre le système réticuloendothélial et se multiplier à l'intérieur des macrophages, propriété qui semble liée à la présence de l'antigène Vi. Au bout de 5-21 jours d'incubation, les malades ressentent fatigue, céphalées, douleurs abdominales et fièvre. La constipation est habituelle chez les grands enfants et les adultes, mais chez les enfants en bas âge c'est plutôt la diarrhée qui peut s'observer. Dans les formes graves, on peut observer un méningisme, un delirium et un choc avec parfois une perforation intestinale et des hémorragies à ce niveau. Les sujets immunodéprimés et ceux qui souffrent d'achlorhydrie sont vulnérables à des doses plus faibles de *S. typhi* et par conséquent exposés à un risque plus important de maladie grave. Quels que soient le traitement ou les facteurs de risque, le taux de létalité global se situe autour de 4 %. Environ 1 % à 4 % des malades continuent à héberger *S. typhi* dans leurs intestins et leur vésicule biliaire pendant des mois ou des années (porteurs chroniques).

Le diagnostic définitif d'une typhoïde exige l'isolement de *S. typhi* dans les prélèvements effectués sur le malade. Etant donné qu'outre une hémoculture, on pratique également une culture de sécrétions intestinales et de moelle osseuse, le résultat est positif dans plus de 90 % des cas au premier stade de la maladie. Si on se limite à une hémoculture, la sensibilité tombe à 50 % - 70 %. On peut distinguer un état de porteur chronique d'une infection récente par la réponse sérologique au polyside Vi, étant donné que le porteur présente souvent des titres très élevés d'anticorps dirigés contre cet antigène.

Le chloramphénicol a été pendant longtemps le traitement de choix de la typhoïde, mais la bactérie étant devenue résistante à cet antibiotique au cours des années 70 et 80, il a été largement remplacé par l'ampicilline et le co-trimoxazole. Plus récemment, par suite d'un accroissement de la résistance à ces 2 derniers produits, on s'est tourné vers les dérivés de la quinolone et les céphalosporines de troisième génération.

---

## Réponse immunitaire protectrice

Généralement, la typhoïde confère une immunité à vie. Les réinfections sont rares, tout au moins dans les cas où la primo-infection n'a pas été interrompue par une antibiothérapie précoce. On pense que la protection immunitaire contre la typhoïde implique à la fois des réponses à médiation cellulaire et des réponses humorales. Après une infection naturelle, des anticorps spécifiques apparaissent dans le sérum et les intestins. D'après des études sur l'animal, l'IgA sécrétoire spécifique de l'antigène O jouerait un rôle important au niveau intestinal. Une activité cytotoxique T lymphocytaire a été mise en évidence après vaccination par voie orale au moyen de vaccin vivant atténué, ce qui donne à penser que les lymphocytes T cytotoxiques seraient impliqués dans la défense contre la fièvre typhoïde.

## Raison d'être de la vaccination

Étant donné que l'humain est la seule source de contamination, et que la transmission de *S. typhi* s'effectue par la voie féco-orale, la lutte doit passer, entre autres, par une amélioration de l'assainissement et une meilleure hygiène alimentaire. Malheureusement, toute amélioration dans ce domaine est étroitement conditionnée par le progrès socio-économique, lequel se montre relativement lent dans la plupart des zones d'endémicité. En outre, les catastrophes d'origine humaine ou naturelle obligent souvent les populations à vivre dans de mauvaises conditions d'hygiène qui favorisent l'apparition et la propagation des germes pathogènes intestinaux.

Théoriquement, on pourrait venir à bout de la typhoïde par un traitement anti-infectieux approprié des cas cliniques et des excréteurs fécaux asymptomatiques de *S. typhi*. Cette démarche implique un bon fonctionnement des services médicaux et notamment la possibilité de disposer des médicaments voulus et de laboratoires d'analyse médicale fiables, conditions qui ne sont pas remplies dans la plupart des zones de forte endémicité. En outre, la progression rapide de la pharmacorésistance réduit sensiblement la possibilité de mettre un frein à la propagation de l'agent infectieux. Cette tendance va s'accroître compte tenu de la prodigalité avec laquelle les antibiotiques sont prescrits. Par conséquent, tant que le développement socio-économique n'aura pas modifié les conditions d'existence de la plupart des populations menacées par la typhoïde, on aura besoin de vaccins efficaces et abordables pour combattre la maladie.

## Vaccins antityphoïdiques

Au cours des 15 dernières années, 2 nouveaux vaccins antityphoïdiques ont été mis sur le marché et largement utilisés dans le monde, l'un administré par voie parentérale et l'autre par voie orale. Ces vaccins ont remplacé dans de nombreux pays l'ancien vaccin entier inactivé par la chaleur et le phénol qui était très réactogène.



---

### *Le vaccin à base de polyside Vi*

Ce vaccin contient le polyside Vi purifié de *S. typhi*. Il est administré par injection sous-cutanée ou intramusculaire à raison d'une dose de 25 µg aux sujets âgés de >2 ans. Ce vaccin confère une protection dans les 7 jours qui suivent l'administration. La température de stockage recommandée est comprise entre + 2°C et + 8°C.

Un essai randomisé effectué au Népal sur des sujets de 5-44 ans a montré, sur 20 mois de surveillance active, que ce vaccin conférait une protection de 75 % contre la typhoïde à culture positive. Selon une étude récemment menée en Afrique du Sud, l'efficacité était encore de 55 %, 3 ans après la vaccination, chez des enfants âgés de 5-16 ans. Dix ans après avoir été vaccinées, 58 % des personnes avaient un titre d'IgG anti-Vi sériques supérieur à 1 µg/ml, valeur souvent considérée comme protectrice, encore qu'il n'y ait pas consensus à cet égard. Il est à noter cependant qu'une proportion analogue des témoins avaient acquis des titres équivalents d'IgG anti-Vi au cours de cette même période de 10 ans. Néanmoins, dans les zones de forte endémicité, le vaccin protège les enfants d'âge scolaire qui sont généralement considérés comme la tranche d'âge la plus vulnérable. Dans les régions de faible endémicité, on ne connaît pas la durée de la protection avec certitude. Le vaccin n'est pas efficace chez les enfants de <2 ans et une étude effectuée en Indonésie montre qu'en raison de la réponse immunitaire insuffisante qu'il suscite, ce vaccin ne constitue pas une solution économique pour les enfants âgés de 2-5 ans.

Pour maintenir la protection, il est recommandé de revacciner tous les 3 ans. Le vaccin Vi peut être ajouté aux autres vaccins habituellement administrés aux voyageurs internationaux, comme le vaccin anti-malaria et le vaccin contre l'hépatite A. A moins qu'il n'y ait déjà eu une réaction grave aux constituants du vaccin, il n'y a aucune contre-indication. Le vaccin est sans danger pour les personnes porteuses du VIH, mais l'induction d'anticorps protecteurs est en relation directe avec le taux de cellules T CD4 positives. Les réactions indésirables semblent se limiter à de la fièvre (0 % à 1 %), des céphalées (1,5 %-3 %) et un érythème ou une induration de >1 cm au point d'injection (7 %). Comme dans le cas de nombreux autres vaccins à base de polysides purs, on n'observe aucun effet de rappel qui indiquerait l'existence d'une mémoire immunitaire (effet de rappel anamnestique). C'est pour cette raison que l'on met au point actuellement des vaccins conjugués protéine-polyside Vi.

### *Vaccin Ty21a*

Il s'agit d'un vaccin contenant des souches vivantes atténuées de *S. typhi* Ty21a et qui a été mis au point au début des années 70 par mutagenèse chimique. La protection conférée dépend largement du nombre de doses administrées et de leur espacement. Lorsque le vaccin est administré en 3 doses à 2 jours d'intervalle, on obtient une immunité protectrice 7 jours après l'administration de la dernière dose. Dans les zones d'endémie, un rappel est recommandé tous les 3 ans. Il est également recommandé aux voyageurs qui se rendent d'une zone exempte d'endémie dans une zone d'endémie de se faire faire un rappel tous les ans. On ne dispose actuellement d'aucune donnée expérimentale attestant l'efficacité de ce vaccin chez les enfants de <3 ans.

Le vaccin est généralement administré par voie orale sous la forme de gélules gastrorésistantes et il est homologué pour la vaccination à partir de l'âge de 6 ans.

---

On a montré qu'il conférait une protection de 62 % pendant au moins 7 ans après l'administration de la dernière dose et un essai portant sur plus de 200 000 écoliers chiliens en a mis en évidence l'intérêt pratique. Il existe également sous une forme galénique liquide que l'on peut donner aux enfants dès 2 ans et qui s'est révélée plus immunogène que les cachets. Actuellement commercialisée dans un petit nombre de pays, cette forme galénique devrait remplacer progressivement les gélules gastrorésistantes. Un essai effectué au Chili sur plus de 36 000 sujets vaccinés âgés de 5-19 ans a montré que cette forme galénique avait une efficacité de 79 %, même après un délai pouvant aller jusqu'à 5 ans après la vaccination.

LeTy21a est remarquablement bien toléré. Il peut être administré en même temps que d'autres vaccins, notamment les vaccins vivants contre la poliomyélite, le choléra et la fièvre jaune, ou encore l'association de vaccins antirougeoleux, antiourlien et antirubéolique. La prise d'antibiotiques ou de proguanil est à éviter au cours des 3 jours précédant et suivant la vaccination. On ignore si ce vaccin atténué vivant est susceptible d'avoir des effets indésirables sur le fœtus lorsqu'il est administré à des femmes enceintes. En revanche, il peut être administré sans danger aux sujets VIH-positifs asymptomatiques dans la mesure où leur nombre de cellules T (CD4) est supérieur à 200/m<sup>3</sup>. Le vaccin doit être stocké à une température comprise entre + 2°C et + 8°C.

Dans le but de mettre au point des vaccins antityphoïdiques buccaux offrant un meilleur pouvoir immunogène, plusieurs souches atténuées de *S. typhi* autres que la souche Ty21a ont été ou sont en cours d'expérimentation.

### *Vaccin entier inactivé*

La primovaccination au moyen de ce vaccin parentéral consiste en 2 doses administrées à intervalles de 4 semaines; un seul rappel est recommandé tous les 3 ans. Ce vaccin est encore disponible dans plusieurs pays en développement à un prix raisonnable. Lors d'essais contrôlés, le vaccin anti-inactivé a manifesté une efficacité protectrice de 51 % à 67 %. Toutefois, les essais ont également montré que le vaccin provoquait de la fièvre et des réactions générales dans 9 %-34 % des cas et qu'il pouvait même entraîner des absences de brève durée à l'école ou au travail dans une proportion de 2 %-17 % des personnes vaccinées. Mis à part quelques rares réactions anaphylactiques, on n'a pas observé de décès ou de réactions invalidantes chroniques après administration de ce vaccin.

### **Position de l'OMS sur les vaccins antityphoïdiques**

L'ancien vaccin entier inactivé par la chaleur risque de ne pas toujours être fabriqué conformément aux normes internationales alors que le vaccin parentéral à base de polyside Vi et le vaccin buccal Ty21a vivant atténué sont d'une qualité et d'une innocuité garanties. On ne connaît pas avec certitude la durée respective de protection conférée par l'un ou l'autre de ces vaccins. Comme il est fortement réactogène, le vaccin anti-inactivé devrait désormais être remplacé par des vaccins modernes qui le sont moins tout en étant aussi efficaces. Cependant, des raisons d'ordre économique font que l'ancien vaccin reste encore en usage dans certaines régions du monde.

---

Sous leur forme galénique actuelle tout au moins, les vaccins Vi et Ty21a ne sont que modérément efficaces (50 %-70 %) chez les groupes cibles traditionnels, à savoir les enfants de >5 ans et les jeunes adultes. Chez les enfants de <3-5 ans, l'efficacité de ces vaccins n'est pas suffisamment attestée. Si la typhoïde n'est pas considérée comme un problème de santé publique au cours des premières années de l'existence, des travaux récents montrent que, dans certaines zones d'endémie tout du moins, c'est chez les enfants de <5 ans que l'incidence de cette maladie est la plus élevée. Si ces résultats sont confirmés dans d'autres régions de forte endémicité, la vaccination des enfants appartenant à cette tranche d'âge pourrait se révéler plus importante qu'elle n'avait été jugée jusqu'ici et ce ne sera pas sans conséquences pour la composition des futurs vaccins ou le calendrier de vaccination. Par ailleurs, étant donné que la protection conférée par ces vaccins repose sur des mécanismes différents, il conviendrait d'étudier la possibilité d'effets complémentaires.

Ni le vaccin à base de polyoside Vi ni le vaccin Ty21a ne sont homologués pour les enfants de <2 ans et, sous leur forme actuelle, il n'est pas envisagé de les inclure dans les programmes de vaccination à grande échelle destinés à cette tranche d'âge. Toutefois, dans l'attente de meilleurs vaccins antityphoïdiques, il paraît justifié de poursuivre l'évaluation de l'efficacité protectrice conférée aux tranches d'âge les plus jeunes par les vaccins actuellement homologués.

Les décisions à prendre au niveau national au sujet des stratégies de lutte contre la typhoïde doivent s'appuyer sur des analyses approfondies de l'incidence par âge et prendre en considération les groupes particulièrement exposés au risque de contamination ainsi que les aspects économiques des mesures de lutte envisagées.

La vaccination des enfants d'âge scolaire et des jeunes adultes est recommandée là où la fièvre typhoïde représente un problème de santé publique important pour ces tranches d'âge, et notamment en présence de souches de *S. typhi* antibiorésistantes. En pareille circonstance, la vaccination antityphoïdique sera nécessaire jusqu'à ce que l'amélioration de la situation socio-économique finisse par interrompre la transmission du bacille. On s'efforcera, le cas échéant, d'associer la vaccination antityphoïdique à celle des vaccins antitétanique et antidiphtérique.

En ce qui concerne les vaccinations occasionnelles à petite échelle dans les pays de faible endémicité typhoïdique et la protection individuelle des personnes qui se rendent pour peu de temps dans des zones de forte endémicité, on recommande l'un ou l'autre des 2 vaccins modernes. Il convient de noter, toutefois, que ces vaccins ne confèrent pas une protection totale et ne sauraient se substituer aux mesures d'hygiène.

La dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre : Vaccins antityphoïdiques. Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2000, 75: 257-264 ; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante : <http://www.who.int/wer/pdf/2000/wer7532.pdf>

---

## Mode d'emploi

Type de vaccins	Vaccin oral Ty21a et vaccin conjugué polysidique Vi injectable
Nombre de doses	Trois doses de vaccin oral Ty21a à deux jours d'intervalle sous forme liquide ou sous forme de cachets gastrorésistants ; une dose de vaccin polysidique conjugué Vi par voie intramusculaire
Rappels (voyageurs)	Chaque année pour les voyageurs qui se rendent dans des pays où la typhoïde est endémique et tous les trois ans pour les personnes vivant dans des zones d'endémie typhoïdique où on utilise le vaccin oral; tous les trois ans pour le vaccin polysidique conjugué Vi.
Réactions indésirables	Pas de réactions notables
Contre-indications	Hypersensibilité à la dose précédente
Précautions particulières	Cesser toute prise de proguanil, de méfloquine et d'antibiotiques trois jours* avant la prise de Ty21a et la semaine suivante; administré à des enfants de moins de 2 ans, le vaccin polysidique conjugué Vi ne confère pas de protection durable

\* 12 heures aux Etats-Unis

## Bibliographie de base

Gupta A. Multidrug resistant typhoid fever in children: epidemiology and therapeutic approach. Centers for Disease Control and Prevention. Typhoid immunization. Recommendations from the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1994, 43(RR-14):1-7.

Ivanoff B, Levine MM, Lambert PH. La vaccination antityphoïdique : situation. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1994, 72:957-971 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1994/Vol72-No6/bulletin\\_1994\\_72\(6\)\\_957-971.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1994/Vol72-No6/bulletin_1994_72(6)_957-971.pdf)

Ivanoff BN, Levine MM. Typhoid fever: continuing challenge from a resilient foe. *Bulletin Institute Pasteur*, 1997, 95:129-142.

Levine MM, Hone D, Tacket CO. Update on typhoid vaccines. *Sem. Pediatric Infectious. Diseases*, 1991, 2:159-162.

Levine MM. Modern vaccines. Enteric infections. *Lancet*, 1990, 1:958-961.

Typhoid vaccination: weighing the options [Editorial]. *Lancet*, 1992, 340:341-342.

---

# Vaccin antivarielleux

## Résumé et conclusion

La varicelle est une maladie virale aiguë très contagieuse que l'on retrouve partout dans le monde. Si elle constitue presque toujours une affection bénigne chez l'enfant, elle a tendance à prendre un caractère plus grave chez l'adulte. Elle est parfois mortelle – en particulier chez les nouveau-nés et les sujets immunodéprimés. Le virus varicello-zonateux (VZV), qui en est l'agent causal, montre peu de variation génétique et n'a pas de réservoir animal. Après l'infection, il reste latent dans les ganglions nerveux et lors d'une réactivation ultérieure il peut provoquer un zona, maladie qui touche principalement les personnes âgées ou immunodéprimées. Si individuellement l'on peut prévenir ou modifier la survenue des cas de zona grâce à l'immunoglobuline antivariello-zonateuse, ou si l'on peut les traiter par des antiviraux, seule la vaccination à grande échelle permet de lutter contre la varicelle. Les vaccins antivarielleux préparés à partir de la souche Oka atténuée du VZV sont commercialisés depuis 1974 et les résultats positifs des nombreuses analyses d'innocuité, d'efficacité et de coût/efficacité ont justifié l'introduction de ces vaccins dans les programmes de vaccination infantile de plusieurs pays industrialisés. Avec un recul qui atteint maintenant 20 ans au Japon et 10 ans aux Etats-Unis d'Amérique chez des populations d'étude, on s'est aperçu que plus de 90 % des personnes immunocompétentes vaccinées dans leur enfance sont encore protégées contre la varicelle.

Les données relatives à plusieurs aspects de la vaccination antivarielleuse restent incomplètes. La durée de la protection contre la varicelle et le zona sans exposition naturelle au virus, les conséquences épidémiologiques d'une vaccination infantile parvenant à divers degrés de couverture et l'effet préventif contre le zona de la vaccination des adultes et des personnes âgées ayant des antécédents de varicelle, doivent être mieux précisés. En outre, on dispose de peu d'informations concernant la charge de morbidité de la varicelle et du zona dans les pays en développement et l'incidence et les conséquences des infections secondaires. Il est cependant peu probable que la varicelle compte parmi les maladies évitables grâce aux vaccins prioritaires dans la plupart des régions en développement.

Lorsqu'ils envisagent d'utiliser le vaccin antivarielleux en routine dans les programmes de vaccination, les décideurs doivent tenir compte de l'épidémiologie de la varicelle et des répercussions qu'elle peut avoir sur la santé publique et dans le domaine socio-économique par rapport aux autres problèmes de santé concurrents susceptibles de mobiliser des ressources limitées. Les recommandations qui suivent sont le reflet de la réalité actuelle et seront vraisemblablement modifiées au fur et à mesure qu'on disposera de nouvelles données.

- 
- La plupart des pays en développement comptent d'autres maladies évitables grâce aux vaccins qui sont à l'origine d'une morbidité et d'une mortalité bien plus importantes et l'introduction en routine du vaccin antivarielleux dans leurs programmes nationaux de vaccination ne constitue pas une grande priorité.
  - La vaccination infantile de routine contre la varicelle peut être envisagée dans les pays où cette maladie constitue un problème socio-économique et de santé publique relativement important, où le prix du vaccin est abordable et où l'on peut parvenir à une couverture vaccinale élevée (85 %-90 %) et durable. (Une couverture plus faible de la vaccination infantile risque théoriquement d'entraîner un glissement épidémiologique, avec accroissement du nombre de cas graves chez les enfants plus âgés et les adultes.)
  - De plus, le vaccin peut être offert dans tous les pays aux adolescents et aux adultes qui n'ont pas eu la varicelle, en particulier à ceux qui présentent un risque accru de la contracter ou de la répandre. Cette utilisation chez l'adolescent et l'adulte n'entraîne aucun risque de glissement épidémiologique du fait que l'exposition au VZV au cours de l'enfance reste inchangée.

### **Considérations relatives à la santé publique**

La varicelle est une maladie virale très contagieuse distribuée dans le monde entier. Dans les climats tempérés de l'hémisphère nord, la maladie se déclare principalement à la fin de l'hiver et au début du printemps. Les taux d'atteinte secondaire avoisinent les 90 % des contacts sensibles de la famille. Son agent causal, le virus varicello-zonateux (VZV), est transmis par voie respiratoire (gouttelettes, aérosols) ou par contact direct, et les malades sont habituellement contagieux quelques jours avant l'apparition de l'éruption et jusqu'à la formation des croûtes. Une fois qu'un cas se déclare dans une population sensible, il est très difficile d'éviter l'épidémie. Comme l'infection infraclinique est rare, presque tout le monde contracte cette maladie. Parfois, des infections cliniques bénignes peuvent passer inaperçues ou être mal diagnostiquées. Ainsi, dans les régions tempérées, la plupart des adultes dont on pense qu'ils n'ont pas eu la varicelle sont séropositifs lorsqu'on les teste.

Dans les climats tempérés, la plupart des cas surviennent avant l'âge de 10 ans. L'épidémiologie est moins bien connue dans les régions tropicales, où une proportion relativement importante d'adultes est séronégative dans certains pays. La varicelle se caractérise par l'apparition d'une éruption vésiculeuse provoquant des démangeaisons, qui débute habituellement sur le cuir chevelu et le visage et est accompagnée au départ par de la fièvre et une sensation de malaise. Au fur et à mesure que la vésiculation s'étend au tronc et aux extrémités, les premières vésicules se dessèchent. Il faut en général 7 à 10 jours pour que toutes les croûtes aient disparu.

Si la varicelle est habituellement une maladie infantile bénigne qui constitue rarement un problème de santé publique important, elle présente à l'occasion des complications comme la pneumopathie ou l'encéphalite varicelleuse qui entraînent parfois des séquelles durables ou le décès du malade. Une infection bactérienne secondaire des vésicules peut entraîner la formation de cicatrices défigurantes, une fasciite nécrosante ou une septicémie. Aux États-Unis et au Canada, des infections à streptocoques du groupe A invasives compliquant des varicelles ont été décrites avec une fréquence croissante. Les autres manifestations graves de la varicelle sont les suivantes :

---

la pneumonie varicelleuse (plus fréquente chez l'adulte), le syndrome de varicelle congénitale causé par la varicelle de la mère au cours des 20 premières semaines de grossesse et la varicelle périnatale des nouveau-nés dont les mères ont présenté la varicelle dans les 5 jours précédant l'accouchement ou dans les 48 heures suivant celui-ci. Chez les sujets présentant des immunodéficiences, notamment une infection à VIH, la varicelle a tendance à être grave et à entraîner un zona récurrent. Des cas de varicelle grave, voire mortelle, peuvent également se produire de temps en temps chez des enfants prenant des stéroïdes par voie générale contre l'asthme. En général, les complications et les décès par varicelle sont plus fréquemment observés chez l'adulte que chez l'enfant. Les taux de létalité (décès pour 100 000 cas) chez les adultes en bonne santé sont 30 à 40 fois plus élevés que chez les enfants de 5 à 9 ans. Ainsi, si l'on entreprend un programme de vaccination, il est important de faire en sorte que la couverture vaccinale soit élevée de façon que les programmes de prévention ne modifient pas l'épidémiologie de la varicelle, entraînant par là des taux d'incidence plus élevés chez l'adulte.

Dans près de 10 % à 20 % des cas, la varicelle est suivie des années plus tard d'un zona, une éruption vésiculaire douloureuse distribuée selon les dermatomes. La plupart des cas de zona surviennent après l'âge de 50 ans ou chez des personnes immunodéprimées; c'est une complication relativement fréquente chez les personnes VIH-positives. Le zona entraîne parfois des lésions neurologiques irréversibles telles que des paralysies des nerfs crâniens et une hémiplégié controlatérale, ou une altération de la vision faisant suite à une ophtalmie. Près de 15 % des malades présentent des douleurs ou des parasthésies dans le dermatome touché pendant plusieurs semaines au moins, voire en permanence (névralgie postherpétique). On observe parfois un zona disséminé mortel chez les malades atteints de cancers, du SIDA ou d'autres affections associées à une immunodéficiences. La transmission du VZV à partir de sujets présentant un zona peut provoquer une varicelle chez les contacts non immuns.

### **L'agent pathogène**

Le VZV est un virus à ADN bicaténaire appartenant à la famille des herpétoviridés. Il n'y a qu'un seul sérotype connu, et l'homme est le seul réservoir. Le VZV pénètre chez l'hôte par la muqueuse rhinopharyngée et provoque presque inmanquablement la maladie clinique chez les sujets sensibles. La période d'incubation est habituellement de 14-16 jours (10-21). A la suite de la varicelle, le virus persiste dans les ganglions nerveux sensoriels, à partir desquels il pourra par la suite être réactivé et provoquer un zona. On utilise dans les tests diagnostiques des anticorps sériques dirigés contre les protéines et glycoprotéines de la membrane virale, mais ce ne sont pas des indicateurs immunologiques de protection fiables, en particulier contre le zona. Comme pour les autres virus herpétiques, des analogues de nucléosides tels que l'aciclovir inhibent la réplication du VZV, même s'ils sont moins efficaces que contre le virus de l'herpès.

---

## Réponse immunitaire

L'infection naturelle induit une immunité à vie contre la varicelle clinique chez presque toutes les personnes immunocompétentes. Les nouveau-nés de mères immunes sont protégés par les anticorps maternels au cours des premiers mois de leur vie. On peut obtenir une protection temporaire des sujets non immuns en injectant de l'immunoglobuline antivariello-zonateuse dans les 3 jours suivant l'exposition. Manifestement, l'immunité acquise lors d'une varicelle ne permet d'éviter ni l'infection latente par le VZV, ni la possibilité d'une réactivation ultérieure sous forme de zona. Si les dosages d'anticorps sont utiles pour attester une infection antérieure ou la réponse à la vaccination, le fait de ne pas déceler des anticorps contre le VZV ne signifie pas nécessairement que le sujet soit sensible, car l'immunité à médiation cellulaire correspondante peut toujours être intacte. Par ailleurs, environ 20 % des personnes de 55 à 65 ans ne montrent aucune immunité à médiation cellulaire mesurable contre le VZV malgré la présence persistante d'anticorps et des antécédents de varicelle. Le zona est étroitement corrélé à une chute des lymphocytes T spécifiques du VZV et sa survenue réactivera la réponse en lymphocytes T spécifiques.

## Raison d'être de la vaccination

A part la vaccination, aucune autre mesure ne permet de lutter contre la dissémination de la varicelle ou la fréquence du zona dans une communauté sensible. L'immunoglobuline antivariello-zonateuse et les antiherpétiques sont très coûteux et principalement appliqués pour la prophylaxie postexposition ou le traitement de la varicelle chez des personnes à haut risque. En raison de sa nature extrêmement contagieuse, la varicelle touche pratiquement tous les enfants ou jeunes adultes du monde. Entre 1990 et 1994, c'est-à-dire avant de pouvoir disposer d'un vaccin antivariellozelleux, on a enregistré environ 4 millions de malades par an aux États-Unis, dont environ 10 000 ont été hospitalisés et 100 sont décédés. Si la varicelle n'est pas communément perçue comme un problème de santé publique important, dans les pays industrialisés, les conséquences socio-économiques d'une maladie qui touche pratiquement tous les enfants et entraîne l'absence de ceux qui s'en occupent ne doivent pas être sous-estimées.

On a montré que les vaccins antivariellozelleux récemment commercialisés sont sûrs et efficaces. Du point de vue de la société, une analyse coût-avantage récemment effectuée aux États-Unis a montré que la vaccination de routine contre la varicelle permettrait sans doute d'économiser 5 fois l'investissement demandé. Même lorsque l'on ne tient compte que des coûts directs, les économies réalisées compensent pratiquement les coûts. On ne dispose pas d'études analogues pour les pays en développement. Toutefois, l'aspect socio-économique de la varicelle est probablement moins important dans les pays ayant une organisation sociale différente. Par ailleurs, il se peut que les répercussions de la varicelle et du zona sur la santé publique se fassent davantage sentir dans les régions où les taux d'endémie de l'infection à VIH sont élevés.



---

On ne dispose pas actuellement de suffisamment d'éléments pour affirmer que le vaccin antivarielleux, administré au cours de l'enfance ou dans les populations adultes, protégera contre le zona. Cependant plusieurs indices, notamment les résultats des études portant sur la vaccination de certains groupes immunodéficients, sont encourageants. Les conséquences pour la santé publique et l'impact socio-économique de ce vaccin seront considérables s'il s'avère qu'il protège contre le zona dans la population générale. Dans les pays industrialisés, des sommes considérables sont dépensées pour les soins médicaux liés aux complications du zona chez les sujets immunodéprimés ou chez les personnes âgées, et l'incidence accrue du zona dans les régions touchées par le VIH est bien établie.

### **Vaccins antivarielleux**

Les vaccins antivarielleux actuellement commercialisés sont préparés à partir de la souche dite Oka du VZV, qui a été modifiée par des repiquages en série dans différentes cultures cellulaires. Diverses formulations de ces vaccins atténués ont été abondamment testées et leur usage est autorisé aux Etats-Unis, au Japon, en République de Corée et dans certains pays d'Europe. L'usage de certaines formulations a été autorisé dès l'âge de 9 mois.

Après une dose unique de ces vaccins, on observe une séroconversion chez près de 95 % des enfants en bonne santé. Du point de vue de la logistique et de l'épidémiologie, l'âge optimal de la vaccination se situe entre 12 et 24 mois. Au Japon et dans plusieurs autres pays, on estime qu'une dose de vaccin suffit, quel que soit l'âge. Aux Etats-Unis, on recommande 2 doses de vaccin à 4-8 semaines d'intervalle pour les adolescents et les adultes, dont on a montré que 78 % effectuent une séroconversion après la première dose et 99 % après la seconde. Les enfants de moins de 13 ans ne reçoivent qu'une seule dose.

De petites études, effectuées à l'aide de formulations différentes de celles actuellement homologuées aux Etats-Unis, montrent que lorsqu'on administre le vaccin dans les 3 jours qui suivent l'exposition au VZV, on peut s'attendre à une efficacité postexposition d'au moins 90 %. Chez les personnes vaccinées la varicelle est sensiblement moins grave que chez des sujets non vaccinés. D'autres études sont nécessaires pour mieux comprendre l'efficacité postexposition des produits actuellement homologués, en particulier en cas d'épidémie.

Administrée en des points différents au moyen de seringues différentes, la vaccination simultanée contre la varicelle et d'autres maladies est aussi sûre et immunogène que lorsque les vaccins sont administrés à plusieurs semaines d'intervalle. Toutefois, pour provoquer la même réponse immunitaire qu'avec le vaccin antivarielleux monovalent, il faut augmenter la dose du constituant antivarielleux lorsque celui-ci entre dans la composition d'un vaccin tétravalent avec le vaccin associé antirougeoleux-antiourlien-antirubéoleux. Jusqu'ici, aucun vaccin multivalent n'a été homologué.

---

A en juger d'après l'expérience japonaise, l'immunité contre la varicelle conférée par la vaccination dure au moins 10 à 20 ans. Aux Etats-Unis, la vaccination infantile contre la varicelle assure une protection de 70 % à 90 % contre l'infection et de plus de 95 % contre une varicelle grave durant 7 à 10 ans. L'étude postcommercialisation effectuée à l'occasion d'une épidémie de varicelle dans un hôpital de jour a montré une efficacité de 100 % contre un épisode grave et de 86 % contre la maladie. Le taux d'atteinte chez les enfants sensibles non vaccinés a été de 88 %. Il est probable, bien que cela ne soit pas encore prouvé, qu'on obtienne ainsi également une certaine protection contre le zona. Toutefois, au Japon comme aux Etats-Unis, la couverture vaccinale de la population est très limitée, et le VZV de type sauvage qui continue à circuler pourrait jouer le rôle d'un rappel. Il est donc difficile d'évaluer pour le moment la protection à long terme conférée par le seul vaccin.

Chez les personnes immunodéprimées, notamment les malades présentant une infection à VIH avancée, la vaccination antivarielle est actuellement contre-indiquée de crainte de voir apparaître une varicelle postvaccinale disséminée. On évalue néanmoins l'innocuité du vaccin chez des enfants infectés par le VIH et asymptomatiques dont le nombre de CD4 est supérieur à 1 000, et un vaccin antivarielle tué a été étudié chez des sujets VZV positifs ayant reçu une transplantation de moelle osseuse, chez qui un calendrier d'administration en plusieurs doses a permis de diminuer la gravité du zona. En outre, lors d'essais soigneusement supervisés, des sujets leucémiques en rémission ou des malades présentant une tumeur solide avant chimiothérapie et des sujets atteints d'urémie et en attente de transplantation, ont reçu le vaccin. Dans la plupart des cas, 1-2 doses ont suffi à conférer des taux de protection élevés, les effets secondaires étant restés modérés. On a également noté chez ces malades une diminution sensible du nombre de cas de zona.

### **Réactions indésirables associées au vaccin**

Chez les enfants en bonne santé, les effets indésirables se limitent à des tuméfactions ou des rougeurs locales au point d'injection au cours des quelques heures suivant la vaccination (27 %), et à quelques cas (moins de 5 %) d'une maladie de type varicelle bénigne accompagnée d'une éruption, survenant dans les 4 semaines. Dans une étude contre placebo portant sur 900 enfants et adolescents en bonne santé, les seules réactions indésirables documentées après la vaccination ont été une douleur et une rougeur au point d'injection. Le vaccin a également été bien toléré par des personnes déjà immunisées vaccinées par inadvertance. Les rares cas de zona bénin après vaccination montrent que les souches vaccinales actuellement utilisées risquent d'induire un phénomène de latence, avec le risque ultérieur de réactivation qu'il comporte. Depuis que l'autorisation de mise sur le marché a été délivrée, plus de 10 millions de doses de vaccin ont été distribuées aux Etats-Unis et le *Vaccine Adverse Event Reporting System* (VAERS) a reçu des rapports faisant état de cas d'encéphalite, d'ataxie, de pneumopathie, de thrombocytopenie, d'arthropathie et d'érythème polymorphe survenus à la suite de la vaccination, qui ne sont pas forcément liés à cette dernière et sont beaucoup moins nombreux qu'après une varicelle naturelle.

---

## Contre-indications de la vaccination contre la varicelle

Ce sont : des antécédents de réactions anaphylactiques à un constituant du vaccin (y compris la néomycine), la grossesse (en raison du risque théorique pour le fœtus; on évitera toute grossesse dans les 4 semaines suivant la vaccination), une maladie grave et des troubles immunitaires prononcés de toutes sortes. Un traitement par voie générale par les stéroïdes (adultes : plus de 20 mg par jour, enfants : plus de 1 mg/kg/jour) est une contre-indication à la vaccination antivarielleuse, sauf pour les sujets atteints de leucémie lymphocytaire qui sont en rémission stable. Des antécédents de troubles immunitaires congénitaux chez des membres de la famille proche constituent une contre-indication relative. Heureusement, on dispose de l'immunoglobuline antivariello-zonateuse (VZIG) et d'antiviraux au cas où des personnes immunodéprimées recevraient le vaccin par erreur. L'administration de sang, de plasma ou d'immunoglobuline dans les 5 mois qui précèdent ou dans les 3 semaines qui suivent la vaccination, risque de diminuer l'efficacité du vaccin. A cause du risque théorique de syndrome de Reye, l'emploi des salicylés est déconseillé pendant les 6 semaines suivant la vaccination.

## Position de l'OMS concernant les vaccins antivarielleux

Les vaccins antivarielleux actuels semblent satisfaire aux directives OMS qui précèdent pour ce qui est de leur utilisation dans les pays industrialisés. Toutefois, sur le plan mondial, leurs points faibles sont leur prix et leur mode de conservation. Par exemple, l'un des vaccins actuellement disponibles doit être conservé à -15°C et utilisé dans les 30 minutes suivant sa reconstitution.

La forte probabilité pour que tous les enfants contractent la varicelle, associée à une structure socio-économique telle qu'il y aura des coûts indirects élevés pour chaque cas, fait de la varicelle une maladie relativement importante dans les pays industrialisés de climat tempéré. On estime que la vaccination infantile de routine contre cette maladie aura dans ces régions un bon rapport coût/efficacité. Des études limitées sur la séroprévalence laissent à penser qu'il y a plus d'individus sensibles chez les adultes vivant sous des climats tropicaux que dans les pays tempérés. Ainsi, du point de vue de la santé publique, la varicelle pourrait s'avérer plus importante dans les régions tropicales qu'on ne le pensait auparavant, en particulier dans les régions de forte endémie de l'infection à VIH. Les conséquences de la varicelle à l'échelle mondiale doivent être mieux étudiées. Par ailleurs, dans la plupart des pays en développement d'autres nouveaux vaccins, y compris ceux contre l'hépatite B, le rotavirus et les vaccins conjugués anti-*Haemophilus influenzae* de type b et antipneumococques auront potentiellement davantage d'impact en santé publique et devraient par conséquent avoir la priorité sur les vaccins antivarielleux. L'OMS ne recommande donc pas pour l'instant d'inclure la vaccination antivarielleuse dans les programmes de vaccination habituels des pays en développement.

Le vaccin antivarielleux peut être utilisé à l'échelon individuel pour protéger des adolescents et des adultes sensibles, ou à l'échelle de la population pour couvrir tous les enfants dans le cadre d'un programme national de vaccination. La vaccination des adolescents et des adultes protégera des sujets à risque mais n'aura aucune conséquence sur l'épidémiologie de la maladie dans la population. En revanche, l'usage répandu de ce vaccin chez l'enfant aura des conséquences profondes sur l'épidémiologie de la maladie. Si l'on peut obtenir durablement de forts taux de

---

couverture, la maladie pourrait pratiquement disparaître. Si l'on ne parvient qu'à une couverture partielle, il s'opérera un glissement épidémiologique entraînant une augmentation du nombre de cas chez les enfants plus âgés et les adultes. Il faut donc que les programmes de vaccination infantile visent un taux de couverture élevé et durable.

Si les observations effectuées dans des groupes choisis de sujets immunodéficients indiquent que la vaccination infantile diminue également le risque de zona, on ne dispose pas de suffisamment de recul depuis l'introduction du vaccin pour tirer des conclusions définitives concernant son effet préventif contre le zona dans la population générale. En outre, il faut effectuer avec soin des études portant sur la vaccination des adultes et des personnes âgées pour pouvoir formuler des recommandations relatives à l'utilisation de ces vaccins antivarielleux pour la prévention du zona dans ces groupes d'âge.

La formulation de recommandations relatives à l'utilisation possible de ce vaccin dans certains états d'immunodéficiences n'entre pas dans le cadre de cet article. Plusieurs tableaux d'experts tels que l'*Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) des Etats-Unis se sont prononcés sur la question.

Dernière publication du présent chapitre remonte à une note d'information de l'OMS sous le titre: Vaccins antivarielle-zonateux : Note d'information de l'OMS. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1998. 73 : 241- 248 ; elle est également disponible sur internet à l'adresse suivante : [www.who.int/wer/pdf/1998/wer7332.pdf](http://www.who.int/wer/pdf/1998/wer7332.pdf)

## Mode d'emploi

Type de vaccin	Virus vivant atténué, souche Oka
Nombre de doses	Une dose pour les sujets de moins de 13 ans ; deux doses pour les adolescents et les adultes à 4-8 semaines d'intervalle, par voie sous-cutanée
Calendrier	A l'âge de 12 à 24 mois pour la primovaccination de la première enfance*
Contre-indications	Grossesse ; réaction à la dose précédente (y compris réaction à un des constituants, gélatine par exemple) ; troubles de l'immunité ou immunodéficiences cellulaires à un stade avancé ; infection symptomatique à VIH ; maladie grave
Réactions indésirables	Réactions locales bénignes ; maladie éruptive bénigne
Précautions particulières	Attention à ne pas confondre le vaccin avec l'immunoglobuline antivarielle-zonateuse

\* Non recommandé dans les pays en développement

---

## Bibliographie de base

American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases. Varicella vaccine update. *Pediatrics*, 2000, 105:136-141.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Update recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1999, 48:RR-6.

Centers for Disease Control and Prevention. Outbreak of invasive group A streptococcus associated with varicella in a childcare center – Boston, Massachusetts, 1997. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1997 46:944-948.

Centers for Disease Control and Prevention. Prevention of varicella. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1996, 45(RR-11):1-37.

Enders G, Miller E, Cradock-Watson J, et al. Consequences of varicella and herpes zoster in pregnancy: prospective study of 1739 cases. *Lancet*, 1994, 343:1548-1551.

Wise RP, Saliva ME, Braun MM, Terracciano Mootrey G, Seward JF, Rider LG, Krause PR. Post-licensure safety surveillance for varicella. *Journal of the American Medical Association*, 2000, 284:1271-1279.

---

# Supplémentation en vitamine A

## Stratégies de santé publique

On estime que dans le monde 140 à 250 millions d'enfants de moins de cinq ans souffrent d'une carence en vitamine A. Chez ces enfants, le risque de décès, de cécité ou de maladie, rougeole ou diarrhée en particulier, est énormément accru. Dans le cadre d'un appel général à l'action, la Session extraordinaire des Nations Unies sur les Enfants qui s'est tenue en 2002, s'est notamment fixé pour objectif d'éliminer la carence en vitamine A et ses séquelle d'ici l'année 2010. La stratégie retenue pour y parvenir consiste à faire en sorte que les jeunes enfants qui vivent dans des régions où l'apport en vitamine A est insuffisant puisse recevoir cette vitamine grâce à l'association de l'allaitement maternel, d'un meilleur régime alimentaire, d'un enrichissement des aliments et d'une supplémentation vitaminique.

L'un des volets importants de cette action réside dans l'association entre l'administration de suppléments de vitamine A et la vaccination. Depuis 1987, l'OMS préconise d'administrer systématiquement de la vitamine A lors de la vaccination antirougeoleuse dans les pays où la carence en cette vitamine pose problème. L'administration de vitamine A à l'occasion des journées nationales de vaccination (JNV) contre la poliomyélite a connu un grand succès, avec plusieurs millions d'enfants traités. L'administration de fortes doses de vitamine A aux jeunes mères lors de la vaccination qui suit les couches constitue un avantage supplémentaire pour les nourrissons du fait de l'enrichissement vitaminique du lait maternel.

L'administration de suppléments de vitamine A tous les quatre à six mois, est un moyen peu coûteux, rapide et efficace de sauver des enfants en améliorant leur bilan vitaminique A. Le rapport Beaton a conclu que le taux de mortalité pour toutes causes a diminué de 23 % chez les enfants de 6 à 59 mois grâce à la supplémentation en vitamine A dans les régions où la carence de cette vitamine posait un problème de santé publique. Toutefois, l'action d'ensemble contre cette carence doit également porter sur l'amélioration du régime alimentaire et l'enrichissement des aliments dans une perspective à long terme.

## Point de vue de l'OMS

La vitamine A joue un rôle essentiel dans le fonctionnement du système immunitaire ainsi que dans la croissance et le développement harmonieux de l'enfant. La vaccination fournit une occasion unique d'administrer la vitamine aux enfants carencés. Les études montrent que la vitamine A n'a aucun effet négatif sur la séroconversion après administration des vaccins de l'enfance.

Comme dans le cas de la vaccination systématique, on profite également des journées nationales de vaccination contre la poliomyélite et la rougeole et des campagnes multivaccinales pour administrer sans risque et avec succès de la vitamine A aux enfants carencés de tous âges.

Il faut éviter d'administrer de la vitamine A à haute dose pendant la grossesse car il existe un risque théorique de tératogénèse (malformations congénitales). D'un point de vue programmatique, il est impératif que l'administration de fortes doses de vitamine A ait lieu au cours de la période de stérilité qui suit immédiatement les couches. Ces suppléments à haute dose peuvent donc être administrés sans risque à toutes les mères dans les six semaines qui suivent l'accouchement, c'est-à-dire lorsqu'il y a très peu de chances de grossesse. Dans le cas des mères allaitantes, la période de stérilité se prolonge jusqu'à huit semaines après les couches. Le premier contact avec les services de vaccination infantile est une excellente occasion d'administrer des suppléments aux mères qui viennent d'accoucher et d'enrichir ainsi leur lait en vitamine A.

Le traitement des cas de rougeole par une supplémentation en vitamine A telle qu'elle est recommandée par l'OMS dans le cadre de la prise en charge intégrée des maladies de l'enfance, repose sur des bases scientifiques bien établies.

Les doses recommandées pour la prévention de la carence en vitamine A par l'administration de suppléments vitaminiques, sont indiquées au tableau 8.

### Points particuliers

Des essais sont en cours sur le terrain afin de s'assurer que l'administration de vitamine A est effectivement possible en même temps que la vaccination par le DTCoq chez le nourrisson.

**Tableau 8. Groupes cibles potentiels et occasions de vaccination dans les pays où existe une carence en vitamine A**

Groupe cible	Occasion de vaccination	Dose de vitamine A
Toutes les mères, quel que soit le mode d'alimentation des nourrissons, jusqu'à 6 semaines après les couches si elles n'ont pas reçu de suppléments de vitamine A après l'accouchement	Vaccination par leBCG, le VPO-0 ou le DTCoq-1 jusqu'à six semaines	200 000 UI
Nourrissons de 9 à 11 mois	Vaccination antirougeoleuse	100 000 UI
Enfants de 12 mois ou plus		200 000 UI
Enfants de 1 à 4 ans	Doses de rappel* Campagnes spéciales* Primovaccination retardée*	200 000 UI

\* L'intervalle optimal entre les doses est de quatre à six mois. Après une première dose de supplémentation en vitamine A, la seconde dose ne doit pas suivre de trop près : l'intervalle minimum recommandé entre les doses pour la prévention de la carence en vitamine A est de 1 mois (on peut le réduire s'il s'agit de traiter une carence clinique en vitamine A ou une rougeole).

---

## Bibliographie de base

Beaton GH, Martorell R, L'Abbé, et al. Effectiveness of vitamin A supplementation in the control of young child morbidity and mortality in developing countries. UN, ACC/SCN State-of-the-art Series, Nutrition policy Discussion Paper No. 13, 1993.

Ching P, Birmingham M, et al. Childhood mortality impact and costs of integrating vitamin A supplementation into immunization campaigns. *American Journal of Public Health*, 2000, 90(10):1526-1529.

*Distribution de vitamine A durant les journées nationales de vaccination - Additif au «Guide pratique des activités supplémentaires d'éradication de la poliomyélite, Révision 1996»*. Genève, 1998 (document non publié WHO/EPI/GEN/98.06F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9838.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9838.pdf)

Goodman T, Dalmiya N, et al. La poliomyélite comme plate-forme : utilisation des journées nationales de vaccination contre la poliomyélite pour administrer des suppléments de vitamine A. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 2000, 78(3): 305-314 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/2000/Vol78-No3/bulletin\\_2000\\_78\(3\)\\_305-314.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/2000/Vol78-No3/bulletin_2000_78(3)_305-314.pdf)

Helen Keller International and WHO. *Integrating vitamin A with immunization: An information and training package (CD-ROM) 2000* peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse.

Prise en charge intégrée des maladies de l'enfant (IMCI) : conclusions. *Bulletin de l'Organisation mondiale de la Santé*, 1997, 75 (Suppl 1: 119-128) ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1997/supplement/bulletin\\_1997\\_75\(supp1\)\\_119-128.pdf](http://whqlibdoc.who.int/bulletin/1997/supplement/bulletin_1997_75(supp1)_119-128.pdf)

Intégration de la supplémentation en vitamine A et de la vaccination. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 1999, 74:1-6 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7401.pdf](http://www.who.int/docstore/wer/pdf/1999/wer7401.pdf)

*Intégration de la supplémentation en vitamine A et de la vaccination : politique et répercussions programmatiques, Rapport d'une réunion, 12-13 janvier 1998, UNICEF, New York*. Genève, 1998 (document non publié WHO/EPI/GEN/98.07F) ; Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. Sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9839.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9839.pdf)

WHO/UNICEF/IVACG. *Vitamin A supplements: a guide to their use in the treatment and prevention of vitamin A deficiency and xerophthalmia* (2nd edition.) Genève: Organisation mondiale de la Santé, 1997.



---

# Vaccin anti-amaril

## Stratégies de santé publique

La fièvre jaune est endémique dans 33 pays d'Afrique et 11 pays d'Amérique du Sud. Il existe deux modes de transmission du virus amaril, le cycle sylvatique ou forestier et le cycle urbain. La chaîne de transmission s'amorce lorsque les moustiques vecteurs (*Aedes africanus* en Afrique et plusieurs espèces du genre *Haemagogus* en Amérique du Sud) prennent leur repas de sang sur des primates non humains porteurs du virus. Les moustiques infectés viennent ensuite piquer des hôtes humains en déplacement dans la forêt. Le risque d'épidémie est maximal quand des sujets humains viremiques revenant en ville se font piquer par le vecteur domestique *Aedes aegypti*, lequel transmet à son tour le virus à d'autres sujets humains.

Il y a de fortes chances qu'une grave épidémie éclate si les conditions sont telles que la densité des populations vectrices augmente notablement, comme c'est le cas pendant la saison des pluies. Une bonne surveillance épidémiologique peut jouer un rôle déterminant dans la prévention d'une épidémie.

La fièvre jaune constitue encore un problème de santé publique dans de nombreux pays d'Afrique et des Amériques. On estime qu'il y a chaque année 200 000 cas de fièvre jaune dont 30 000 mortels, la plupart d'entre eux se produisant en Afrique subsaharienne, avec un nombre de cas notifiés d'ailleurs très inférieur à ce chiffre.

Les principales stratégies mises en oeuvre pour combattre la fièvre jaune consistent à associer vaccination et surveillance épidémiologique, comme indiqué ci-dessous :

a) Prévention

- Administration du vaccin anti-amaril dans le cadre de la vaccination infantile systématique\*;
- Prévention des flambées épidémiques par des campagnes de masse dans les zones à haut risque\*;
- Lutte contre *Aedes aegypti* dans les agglomérations urbaines.

\* Ces deux stratégies doivent assurer une couverture de 80 % au minimum.

b) Lutte

- Mise en place d'un système sensible et fiable de surveillance de la fièvre jaune disposant notamment de moyens de laboratoire pour l'analyse des échantillons et la confirmation des cas suspects.
- Réaction immédiate aux flambées épidémiques sous la forme de campagnes de masse.

---

## Point de vue de l'OMS

Dans le cas des 33 pays d'Afrique équatoriale où la fièvre jaune est endémique et dont la population totale est de 508 millions d'habitants, la vaccination anti-amarile devrait être systématique et avoir lieu en même temps que la vaccination antirougeoleuse, c'est-à-dire vers l'âge de neuf mois. Ces pays disposent de services de vaccination et de systèmes de notification des maladies bien rodés, qui sont tous très décidés à faire reculer la rougeole et à éradiquer la poliomyélite. On peut espérer qu'une amélioration de la surveillance épidémiologique s'ensuivra et s'inscrira dans la durée. On pourrait sauver chaque année des milliers de vies en associant la lutte contre la fièvre jaune aux activités programmées de vaccination contre la rougeole et la poliomyélite.

L'adjonction du vaccin anti-amaril au calendrier de vaccination systématique des nourrissons et des enfants plus âgés avait été recommandée en 1988 par un Groupe technique conjoint OMS/UNICEF sur la vaccination en Afrique. Il avait notamment été proposé de vacciner contre la fièvre jaune lors de la visite pour la vaccination antirougeoleuse (de 9 à 12 mois), afin d'éviter une visite supplémentaire. Fin 2001, 15 des 33 pays exposés au risque avaient suivi cette recommandation. Fin 2000, 10 pays d'Afrique faisaient état d'une couverture moyenne estimative de 42 % à l'âge de 12 mois. Dans les pays des Amériques exposés au risque, 204 cas dont 97 mortels ont été notifiés en 1999, après quoi une mise en oeuvre plus énergique de cette recommandation a permis un recul sensible du nombre de cas dans cette région (102 cas dont 51 mortels en 2000 et 80 cas dont 46 mortels en 2001).

## Points particuliers

**Règlement sanitaire international** : le certificat de vaccination contre la fièvre jaune est désormais le seul certificat de vaccination exigible des voyageurs internationaux et encore ne concerne-t-il qu'un nombre limité de personnes. De nombreux pays exigent la présentation d'un certificat international en cours de validité par les voyageurs en provenance de zones infectées ou de pays dont certaines régions sont infectées, même lorsqu'ils sont en transit. Certains exigent même un certificat de tous les voyageurs qui entrent sur leur territoire, même s'ils arrivent de pays où il n'y a aucun risque de fièvre jaune. Bien que cette exigence aille au-delà des dispositions du Règlement sanitaire international, les voyageurs pourront constater qu'elle est rigoureusement imposée en Asie, notamment aux personnes en provenance d'Afrique ou d'Amérique du Sud. La vaccination est vivement conseillée aux personnes qui voyagent hors des agglomérations urbaines dans des pays situés en zone d'endémicité amarile, même si ces pays n'ont pas officiellement notifié de cas de maladie et qu'ils n'exigent pas de preuve de vaccination à l'entrée sur leur territoire. Les zones où le virus amaril est en activité sont en fait beaucoup plus étendues que celles officiellement considérées comme infectées.

**Approvisionnement en vaccin** : On s'efforce de faire en sorte que l'approvisionnement en vaccin soit suffisant pour permettre la vaccination systématique, les campagnes de prévention et la réaction aux flambées épidémiques dans les pays d'endémie amarile. Il y a eu pénurie de vaccin jusqu'à une date récente. Il existe maintenant dans le monde des réserves suffisantes pour faire face aux situations d'urgence.

**Contre-indications** : Le vaccin est contre-indiqué chez les sujets immunodéficients, les personnes allergiques aux oeufs et avant l'âge de six mois. Les personnes souffrant d'une infection symptomatique à VIH ne doivent pas recevoir de vaccin anti-amarile tant que l'on ne dispose pas de données plus détaillées sur son innocuité. Dans certains dispensaires pour voyageurs, la décision de vacciner ou non est prise en fonction des résultats de la numération des CD4. Chez la femme enceinte, le risque que représente la maladie doit être mis en balance avec le risque vaccinal.

**Manifestations indésirables** : On a récemment signalé de très rares cas de manifestations indésirables graves, voire mortelles. Toutefois, le risque couru par un sujet non vacciné qui vit ou qui se rend dans une zone de transmission amarile dépasse de beaucoup celui d'une manifestation vaccinale indésirable. C'est pourquoi l'OMS considère qu'elle n'a pas lieu de changer de politique en matière de vaccination anti-amarile.

## Mode d'emploi

Type da vaccine	Vaccin viral vivant
Nombre de doses	Une dose de 0,5 ml par voie sous-cutanée
Calendrier	Vaccination systématique en même temps que la vaccination antirougeoleuse à l'âge de neuf mois
Rappels	Le Règlement sanitaire international prescrit un rappel tous les 10 ans
Contre-indications	Allergie aux oeufs ; immunodéficience d'origine médicamenteuse ou pathologique ; infection symptomatique à VIH; hypersensibilité à la dose précédente; grossesse*
Réactions indésirables	Hypersensibilité aux oeufs; rares cas d'encéphalite chez les sujets très jeunes; insuffisance hépatique. Rares cas de décès par suite d'une grande insuffisance organique (voir ci-dessus)
Précautions particulières	Ne pas administrer avant l'âge de six mois ; à éviter pendant la Grossesse

\* A apprécier en fonction du risque d'exposition et du terme de la grossesse

---

## Bibliographie de base

Manifestations indésirables suite à la vaccination anti-amarile. *Relevé épidémiologique hebdomadaire*, 2001, 76(29):217-218, ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7629.pdf](http://www.who.int/docstore/wer/pdf/2001/wer7629.pdf)

Monath TP. Yellow fever: an update. *Lancet*, Infectious Diseases 1:11-20, 2001.

*Surveillance de la fièvre jaune : lignes directrices à l'échelon du district*. Genève, 1998 (document non publié WHO/EPI/GEN/98.09F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9835.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9835.pdf)

*Voyages Internationaux et Santé*. Genève: Organisation mondiale de la Santé ; 2002 ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/ith/fr/index.html](http://www.who.int/ith/fr/index.html)

Silva J, Cerqueira R, Sousa Ma L, Luna E. *Vaccine safety: yellow fever vaccine. Report of the Technical Advisory Group on Vaccine Preventable Disease*. Washington DC: Pan American Health Organization; 2000.

*Les bases immunologiques de la vaccination. Module 8 : La fièvre jaune* (S. Robertson). Genève, 1993 (document non publié WHO/EPI/GEN/93.18F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod8\\_f.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF-IBI-f/mod8_f.pdf)

*Fièvre jaune. Réunion technique de consensus Genève, 2-3 mars 1998*. Genève, 1998 (document non publié WHO/EPI/GEN/98.08F; Organisation mondiale de la Santé, Genève, Suisse. Sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9844.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9844.pdf)

*Fièvre jaune*. Genève, 1998 (document non publié WHO/EPI/GEN/98.11F) ; peut être obtenu sur demande à Vaccination, vaccins et produits biologiques, Organisation mondiale de la Santé, 1211 Genève 27, Suisse ainsi que sur Internet à l'adresse suivante : [www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9854.pdf](http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9854.pdf)

