

UNIVERSITE MOHAMMED V

FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE -RABAT-

ANNEE : 2010

THESE N° : 87

LA VACCINATION

THESE

Présentée et soutenue publiquement le :.....

PAR

Mlle. KHAOULA SASSIOUI

Née le 09 Aout 1984 à Fes

POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN
pharmacie

MOTS CLES: Bases immunologiques , indication, manifestations post vaccinales
indésirables , efficacité.

JURY

Mr M. ZOUHDI

Professeur agrégé de Microbiologie

Mr. Y. SEKHSOKH

RAPPORTEUR

Professeur agrégé de Microbiologie

Mr. A. AGADR

Professeur agrégé de Pédiatrie

Mr. A. BELMEKKI

Professeur agrégé d'hématologie

PRESIDENT

JUGES

سُبْحَانَكَ

لَا عِلْمَ لَنَا إِلَّا بِمَا عَلَّمْتَنَا

إِنَّكَ أَنْتَ الْعَلِيمُ الْحَكِيمُ

(البقرة: من الآية 32)

**UNIVERSITE MOHAMMED V- SOUISSI
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE - RABAT**

DOYENS HONORAIRES :

1962 – 1969	: Docteur Abdelmalek FARAJ
1969 – 1974	: Professeur Abdellatif BERBICH
1974 – 1981	: Professeur Bachir LAZRAK
1981 – 1989	: Professeur Taieb CHKILI
1989 – 1997	: Professeur Mohamed Tahar ALAOUI
1997 – 2003	: Professeur Abdelmajid BELMAHI

ADMINISTRATION :

Doyen :	Professeur Najia HAJJAJ
Vice Doyen chargé des Affaires Académiques et Estudiantines	Professeur Mohammed JIDDANE
Vice Doyen chargé de la Recherche et de la Coopération	Professeur Ali BEN OMAR
Vice Doyen chargé des Affaires Spécifiques à la Pharmacie	Professeur Yahia CHERRAH
Secrétaire Général :	Monsieur El Hassan AHELLAT
Conservateur de la bibliothèque :	Professeur Ahmed ZAHIDI

PROFESSEURS :

Décembre 1967

1. Pr. TOUNSI Abdelkader Pathologie Chirurgicale

Février, Septembre, Décembre 1973

2. Pr. ARCHANE My Idriss* Pathologie Médicale
3. Pr. BENOMAR Mohammed Cardiologie
4. Pr. CHAOUI Abdellatif Gynécologie Obstétrique
5. Pr. CHKILI Taieb Neuropsychiatrie

Janvier et Décembre 1976

6. Pr. HASSAR Mohamed Pharmacologie Clinique

Février 1977

7. Pr. AGOUMI Abdelaziz Parasitologie
8. Pr. BENKIRANE ép. AGOUMI Najia Hématologie
9. Pr. EL BIED ép. IMANI Farida Radiologie

Février Mars et Novembre 1978

10. Pr. ARHARBI Mohamed Cardiologie
11. Pr. SLAOUI Abdelmalek Anesthésie Réanimation

Mars 1979

12. Pr. LAMDOUAR ép. BOUAZZAOUI Naima Pédiatrie

Mars, Avril et Septembre 1980

13. Pr. EL KHAMLI Abdeslam Neurochirurgie
14. Pr. MESBAHI Redouane Cardiologie

Mai et Octobre 1981

15. Pr. BENOMAR Said* Anatomie Pathologique

16. Pr. BOUZOUBAA Abdelmajid
17. Pr. EL MANOUAR Mohamed
18. Pr. HAMMANI Ahmed*
19. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajih
20. Pr. SBIHI Ahmed
21. Pr. TAOBANE Hamid*

Cardiologie
Traumatologie-Orthopédie
Cardiologie
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Thoracique

Mai et Novembre 1982

22. Pr. ABROUQ Ali*
23. Pr. BENOMAR M'hammed
24. Pr. BENSOUA Mohamed
25. Pr. BENOSMAN Abdellatif
26. Pr. CHBICHEB Abdelkrim
27. Pr. JIDAL Bouchaib*
28. Pr. LAHBABI ép. AMRANI Naïma

Oto-Rhino-Laryngologie
Chirurgie-Cardio-Vasculaire
Anatomie
Chirurgie Thoracique
Biophysique
Chirurgie Maxillo-faciale
Physiologie

Novembre 1983

29. Pr. ALAOUI TAHIRI Kébir*
30. Pr. BALAFREJ Amina
31. Pr. BELLAKHDAR Fouad
32. Pr. HAJJAJ ép. HASSOUNI Najia
33. Pr. SRAIRI Jamal-Eddine

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Neurochirurgie
Rhumatologie
Cardiologie

Décembre 1984

34. Pr. BOUCETTA Mohamed*
35. Pr. EL OUEDDARI Brahim El Khalil
36. Pr. MAAOUNI Abdelaziz
37. Pr. MAAZOUZI Ahmed Wajdi
38. Pr. NAJI M'Barek *
39. Pr. SETTAF Abdellatif

Neurochirurgie
Radiothérapie
Médecine Interne
Anesthésie -Réanimation
Immuno-Hématologie
Chirurgie

Novembre et Décembre 1985

40. Pr. BENJELLOUN Halima
41. Pr. BENSaid Younes
42. Pr. EL ALAOUI Faris Moulay El Mostafa
43. Pr. IHRAI Hssain *
44. Pr. IRAQI Ghali
45. Pr. KZADRI Mohamed

Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Neurologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-Faciale
Pneumo-phtisiologie
Oto-Rhino-laryngologie

Janvier, Février et Décembre 1987

46. Pr. AJANA Ali
47. Pr. AMMAR Fanid
48. Pr. CHAHED OUZZANI ép.TAOBANE Houria
49. Pr. EL FASSY FIHRI Mohamed Taoufiq
50. Pr. EL HAITEM Naïma
51. Pr. EL MANSOURI Abdellah*
52. Pr. EL YAACOUBI Moradh
53. Pr. ESSAID EL FEYDI Abdellah
54. Pr. LACHKAR Hassan

Radiologie
Pathologie Chirurgicale
Gastro-Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Cardiologie
Chimie-Toxicologie Expertise
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne

55. Pr. OHAYON Victor*
56. Pr. YAHYAOU Mohamed

Médecine Interne
Neurologie

Décembre 1988

57. Pr. BENMAMOUCHE Mohamed Najib
58. Pr. DAFIRI Rachida
59. Pr. FAIK Mohamed
60. Pr. FIKRI BEN BRAHIM Nouredine
61. Pr. HERMAS Mohamed
62. Pr. TOULOUNE Farida*

Chirurgie Pédiatrique
Radiologie
Urologie
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Traumatologie Orthopédie
Médecine Interne

Décembre 1989 Janvier et Novembre 1990

63. Pr. ABIR ép. KHALIL Saadia
64. Pr. ACHOUR Ahmed*
65. Pr. ADNAOUI Mohamed
66. Pr. AOUNI Mohamed
67. Pr. AZENDOUR BENACEUR*
68. Pr. BENAMEUR Mohamed*
69. Pr. BOUKILI MAKHOUKHI Abdelali
70. Pr. CHAD Bouziane
71. Pr. CHKOFF Rachid
72. Pr. FARCHADO Fouzia ép. BENABDELLAH
73. Pr. HACHIM Mohammed*
74. Pr. HACHIMI Mohamed
75. Pr. KHARBACH Aïcha
76. Pr. MANSOURI Fatima
77. Pr. OUZZANI Taïbi Mohamed Réda
78. Pr. SEDRATI Omar*
79. Pr. TAZI Saoud Anas
80. Pr. TERHZZAZ Abdellah*

Cardiologie
Chirurgicale
Médecine Interne
Médecine Interne
Oto-Rhino-Laryngologie
Radiologie
Cardiologie
Pathologie Chirurgicale
Pathologie Chirurgicale
Pédiatrique
Médecine-Interne
Urologie
Gynécologie -Obstétrique
Anatomie-Pathologique
Neurologie
Dermatologie
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie

Février Avril Juillet et Décembre 1991

81. Pr. AL HAMANY Zaïtounia
82. Pr. ATMANI Mohamed*
83. Pr. AZZOUZI Abderrahim
84. Pr. BAYAHIA ép. HASSAM Rabéa
85. Pr. BELKOUCHI Abdelkader
86. Pr. BENABDELLAH Chahrazad
87. Pr. BENCHEKROUN BELABBES Abdelatif
88. Pr. BENSOUDA Yahia
89. Pr. BERRAHO Amina
90. Pr. BEZZAD Rachid
91. Pr. CHABRAOUI Layachi
92. Pr. CHANA El Houssaine*
93. Pr. CHERRAH Yahia
94. Pr. CHOKAIRI Omar
95. Pr. FAJRI Ahmed*
96. Pr. JANATI Idrissi Mohamed*
97. Pr. KHATTAB Mohamed
98. Pr. NEJMI Maati
99. Pr. OUAALINE Mohammed*

Anatomie-Pathologique
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Néphrologie
Chirurgie Générale
Hématologie
Chirurgie Générale
Pharmacie galénique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Biochimie et Chimie
Ophtalmologie
Pharmacologie
Histologie Embryologie
Psychiatrie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Anesthésie-Réanimation
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène

100. Pr. SOULAYMANI ép.BENCHEIKH Rachida
101. Pr. TAOUFIK Jamal

Pharmacologie
Chimie thérapeutique

Décembre 1992

102. Pr. AHALLAT Mohamed
103. Pr. BENOUDA Amina
104. Pr. BENSOUA Adil
105. Pr. BOUJIDA Mohamed Najib
106. Pr. CHAHED OUAZZANI Laaziza
107. Pr. CHAKIR Nouredine
108. Pr. CHRAIBI Chafiq
109. Pr. DAOUDI Rajae
110. Pr. DEHAYNI Mohamed*
111. Pr. EL HADDOURY Mohamed
112. Pr. EL OUAHABI Abdessamad
113. Pr. FELLAT Rokaya
114. Pr. GHAFIR Driss*
115. Pr. JIDDANE Mohamed
116. Pr. OUAZZANI TAIBI Med Charaf Eddine
117. Pr. TAGHY Ahmed
118. Pr. ZOUHDI Mimoun

Chirurgie Générale
Microbiologie
Anesthésie Réanimation
Radiologie
Gastro-Entérologie
Radiologie
Gynécologie Obstétrique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique
Anesthésie Réanimation
Neurochirurgie
Cardiologie
Médecine Interne
Anatomie
Gynécologie Obstétrique
Chirurgie Générale
Microbiologie

Mars 1994

119. Pr. AGNAOU Lahcen
120. Pr. AL BAROUDI Saad
121. Pr. ARJI Moha*
122. Pr. BENCHERIFA Fatiha
123. Pr. BENJAAFAR Nouredine
124. Pr. BENJELLOUN Samir
125. Pr. BENRAIS Nozha
126. Pr. BOUNASSE Mohammed*
127. Pr. CAOUI Malika
128. Pr. CHRAIBI Abdelmjid
129. Pr. EL AMRANI ép. AHALLAT Sabah
130. Pr. EL AOUDAD Rajae
131. Pr. EL BARDOUNI Ahmed
132. Pr. EL HASSANI My Rachid
133. Pr. EL IDRISSE LAMGHARI Abdennaceur
134. Pr. EL KIRAT Abdelmajid*
135. Pr. ERROUGANI Abdelkader
136. Pr. ESSAKALI Malika
137. Pr. ETTAYEBI Fouad
138. Pr. HADRI Larbi*
139. Pr. HDA Ali*
140. Pr. HASSAM Badredine
141. Pr. IFRINE Lahssan
142. Pr. JELTHI Ahmed
143. Pr. MAHFOUD Mustapha
144. Pr. MOUDENE Ahmed*
145. Pr. MOSSEDDAQ Rachid*
146. Pr. OULBACHA Said
147. Pr. RHRAB Brahim

Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Anesthésie Réanimation
Ophtalmologie
Radiothérapie
Chirurgie Générale
Biophysique
Pédiatrie
Biophysique
Endocrinologie et Maladies Métabolique
Gynécologie Obstétrique
Immunologie
Traumato Orthopédie
Radiologie
Médecine Interne
Chirurgie Cardio- Vasculaire
Chirurgie Générale
Immunologie
Chirurgie Pédiatrique
Médecine Interne
Médecine Interne
Dermatologie
Chirurgie Générale
Anatomie Pathologique
Traumatologie Orthopédie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique

148. Pr. SENOUCI ép. BELKHADIR Karima
149. Pr. SLAOUI Anas

Dermatologie
Chirurgie Cardio-vasculaire

Mars 1994

150. Pr. ABBAR Mohamed*
151. Pr. ABDELHAK M'barek
152. Pr. BELAIDI Halima
153. Pr. BARHMI Rida Slimane
154. Pr. BENTAHILA Abdelali
155. Pr. BENYAHIA Mohammed Ali
156. Pr. BERRADA Mohamed Saleh
157. Pr. CHAMI Ilham
158. Pr. CHERKAOUI Lalla Ouafae
159. Pr. EL ABBADI Najia
160. Pr. HANINE Ahmed*
161. Pr. JALIL Abdelouahed
162. Pr. LAKHDAR Amina
163. Pr. MOUANE Nezha

Urologie
Chirurgie - Pédiatrique
Neurologie
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie
Gynécologie -Obstétrique
Traumatologie -Orthopédie
Radiologie
Ophtalmologie
Neurochirurgie
Radiologie
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Pédiatrie

Mars 1995

164. Pr. ABOUQUAL Redouane
165. Pr. AMRAOUI Mohamed
166. Pr. BAIDADA Abdelaziz
167. Pr. BARGACH Samir
168. Pr. BELLAHNECH Zakaria
169. Pr. BEDDOUCHE Amograne*
170. Pr. BENZAOUZ Mustapha
171. Pr. CHAARI Jilali*
172. Pr. DIMOU M'barek*
173. Pr. DRISSI KAMILI Mohammed Nordine*
174. Pr. EL MESNAOUI Abbes
175. Pr. ESSAKALI HOUSSYNI Leila
176. Pr. FERHATI Driss
177. Pr. HASSOUNI Fadil
178. Pr. HDA Abdelhamid*
179. Pr. IBEN ATTYA ANDALOUSSI Ahmed
180. Pr. IBRAHIMY Wafaa
182. Pr. BENOMAR ALI
183. Pr. BOUGTAB Abdesslam
184. Pr. ER RIHANI Hassan
185. Pr. EZZAITOUNI Fatima
186. Pr. KABBAJ Najat
187. Pr. LAZRAK Khalid (M)
188. Pr. OUTIFA Mohamed*

Réanimation Médicale
Chirurgie Générale
Gynécologie Obstétrique
Gynécologie Obstétrique
Urologie
Urologie
Gastro-Entérologie
Médecine Interne
Anesthésie Réanimation
Anesthésie Réanimation
Chirurgie Générale
Oto-Rhino-Laryngologie
Gynécologie Obstétrique
Médecine Préventive, Santé Publique et Hygiène
Cardiologie
Urologie
Ophtalmologie
Neurologie
Chirurgie Générale
Oncologie Médicale
Néphrologie
Radiologie
Traumatologie Orthopédie
Gynécologie Obstétrique

Décembre 1996

189. Pr. AMIL Touriya*
190. Pr. BELKACEM Rachid
191. Pr. BELMAHI Amin
192. Pr. BOULANOUAR Abdelkrim
193. Pr. EL ALAMI EL FARICHA EL Hassan
194. Pr. EL MELLOUKI Ouafae*

Radiologie
Chirurgie Pédiatrie
Chirurgie réparatrice et plastique
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Parasitologie

195. Pr. GAMRA Lamiae
196. Pr. GAOUZI Ahmed
197. Pr. MAHFOUDI M'barek*
198. Pr. MOHAMMADINE EL Hamid
199. Pr. MOHAMMADI Mohamed
200. Pr. MOULINE Soumaya
201. Pr. OUADGHIRI Mohamed
202. Pr. OUZEDDOUN Naima
203. Pr. ZBIR EL Mehdi*

Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Radiologie
Chirurgie Générale
Médecine Interne
Pneumo-phtisiologie
Traumatologie – Orthopédie
Néphrologie
Cardiologie

Novembre 1997

204. Pr. ALAMI Mohamed Hassan
205. Pr. BEN AMAR Abdeselem
206. Pr. BEN SLIMANE Lounis
207. Pr. BIROUK Nazha
208. Pr. BOULAICH Mohamed
209. Pr. CHAOUIR Souad*
210. Pr. DERRAZ Said
211. Pr. ERREIMI Naima
212. Pr. FELLAT Nadia
213. Pr. GUEDDARI Fatima Zohra
214. Pr. HAIMEUR Charki*
215. Pr. KADDOURI Nouredine
216. Pr. KANOUNI NAWAL
217. Pr. KOUTANI Abdellatif
218. Pr. LAHLOU Mohamed Khalid
219. Pr. MAHRAOUI CHAFIQ
220. Pr. NAZZI M'barek*
221. Pr. OUAHABI Hamid*
222. Pr. SAFI Lahcen*
223. Pr. TAOUFIQ Jallal
224. Pr. YOUSFI MALKI Mounia

Gynécologie – Obstétrique
Chirurgie Générale
Urologie
Neurologie
O.RL.
Radiologie
Neurochirurgie
Pédiatrie
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie Réanimation
Chirurgie – Pédiatrique
Physiologie
Urologie
Chirurgie Générale
Pédiatrie
Cardiologie
Neurologie
Anesthésie Réanimation
Psychiatrie
Gynécologie Obstétrique

Novembre 1998

225. Pr. BENKIRANE Majid*
226. Pr. KHATOURI Ali*
227. Pr. LABRAIMI Ahmed*

Hématologie
Cardiologie
Anatomie Pathologique

Novembre 1998

228. Pr. AFIFI RAJAA
229. Pr. AIT BENASSER MOULAY Ali*
230. Pr. ALOUANE Mohammed*
231. Pr. LACHKAR Azouz
232. Pr. LAHLOU Abdou
233. Pr. MAFTAH Mohamed*
234. Pr. MAHASSINI Najat
235. Pr. MDAGHRI ALAOUI Asmae
236. Pr. MANSOURI Abdelaziz*
237. Pr. NASSIH Mohamed*
238. Pr. RIMANI Mouna
239. Pr. ROUIMI Abdelhadi

Gastro - Entérologie
Pneumo-phtisiologie
Oto- Rhino- Laryngologie
Urologie
Traumatologie Orthopédie
Neurochirurgie
Anatomie Pathologique
Pédiatrie
Neurochirurgie
Stomatologie Et Chirurgie Maxillo Faciale
Anatomie Pathologique
Neurologie

Janvier 2000

240. Pr. ABID Ahmed*
241. Pr. AIT OUMAR Hassan
242. Pr. BENCHERIF My Zahid
243. Pr. BENJELLOUN DAKHAMA Badr.Sououd
244. Pr. BOURKADI Jamal-Eddine
245. Pr. CHAOUI Zineb
246. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Al Montacer
247. Pr. ECHARRAB El Mahjoub
248. Pr. EL FTOUH Mustapha
249. Pr. EL MOSTARCHID Brahim*
250. Pr. EL OTMANYAzzedine
251. Pr. GHANNAM Rachid
252. Pr. HAMMANI Lahcen
253. Pr. ISMAILI Mohamed Hatim
254. Pr. ISMAILI Hassane*
255. Pr. KRAMI Hayat Ennoufouss
256. Pr. MAHMOUDI Abdelkrim*
257. Pr. TACHINANTE Rajae
258. Pr. TAZI MEZALEK Zoubida

Pneumo-phtisiologie
Pédiatrie
Ophtalmologie
Pédiatrie
Pneumo-phtisiologie
Ophtalmologie
Chirurgie Générale
Chirurgie Générale
Pneumo-phtisiologie
Neurochirurgie
Chirurgie Générale
Cardiologie
Radiologie
Anesthésie-Réanimation
Traumatologie Orthopédie
Gastro-Entérologie
Anesthésie-Réanimation
Anesthésie-Réanimation
Médecine Interne

Novembre 2000

259. Pr. AIDI Saadia
260. Pr. AIT OURHROUIL Mohamed
261. Pr. AJANA Fatima Zohra
262. Pr. BENAMR Said
263. Pr. BENCHEKROUN Nabiha
264. Pr. BOUSSELMANE Nabile*
265. Pr. BOUTALEB Najib*
266. Pr. CHERTI Mohammed
267. Pr. ECH-CHERIF EL KETTANI Selma
268. Pr. EL HASSANI Amine
269. Pr. EL IDGHIRI Hassan
270. Pr. EL KHADER Khalid
271. Pr. EL MAGHRAOUI Abdellah*
272. Pr. GHARBI Mohamed El Hassan
273. Pr. HSSAIDA Rachid*
274. Pr. MANSOURI Aziz
275. Pr. OUZZANI CHAHDI Bahia
276. Pr. RZIN Abdelkader*
277. Pr. SEFIANI Abdelaziz
278. Pr. ZEGGWAGH Amine Ali

Neurologie
Dermatologie
Gastro-Entérologie
Chirurgie Générale
Ophtalmologie
Traumatologie Orthopédie
Neurologie
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Pédiatrie
Oto-Rhino-Laryngologie
Urologie
Rhumatologie
Endocrinologie et Maladies Métaboliques
Anesthésie-Réanimation
Radiothérapie
Ophtalmologie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
Génétique
Réanimation Médicale

PROFESSEURS AGREGES :

Décembre 2001

279. Pr. ABABOU Adil
280. Pr. AOUD Aicha
281. Pr. BALKHI Hicham*
282. Pr. BELMEKKI Mohammed
283. Pr. BENABDELJLIL Maria
284. Pr. BENAMAR Loubna
285. Pr. BENAMOR Jouda
286. Pr. BENELBARHDADI Imane

Anesthésie-Réanimation
Cardiologie
Anesthésie-Réanimation
Ophtalmologie
Neurologie
Néphrologie
Pneumo-phtisiologie
Gastro-Entérologie

287. Pr. BENNANI Rajae
 288. Pr. BENOACHANE Thami
 289. Pr. BENYOUSSEF Khalil
 290. Pr. BERRADA Rachid
 291. Pr. BEZZA Ahmed*
 292. Pr. BOUCHIKHI IDRISSE Med Larbi
 293. Pr. BOUHOUCHE Rachida
 294. Pr. BOUMDIN El Hassane*
 295. Pr. CHAT Latifa
 296. Pr. CHELLAOUI Mounia
 297. Pr. DAALI Mustapha*
 298. Pr. DRISSE Sidi Mourad*
 299. Pr. EL HAJOUI Ghziel Samira
 300. Pr. EL HIJRI Ahmed
 301. Pr. EL MAAQILI Moulay Rachid
 302. Pr. EL MADHI Tarik
 303. Pr. EL MOUSSAIF Hamid
 304. Pr. EL OUNANI Mohamed
 305. Pr. EL QUESSAR Abdeljlil
 306. Pr. ETTAIR Said
 307. Pr. GAZZAZ Miloudi*
 308. Pr. GOURINDA Hassan
 309. Pr. HRORA Abdelmalek
 310. Pr. KABBAJ Saad
 311. Pr. KABIRI El Hassane*
 312. Pr. LAMRANI Moulay Omar
 313. Pr. LEKEHAL Brahim
 314. Pr. MAHASSIN Fattouma*
 315. Pr. MEDARHRI Jalil
 316. Pr. MIKDAME Mohammed*
 317. Pr. MOHSINE Raouf
 318. Pr. NABIL Samira
 319. Pr. NOUINI Yassine
 320. Pr. OUALIM Zouhir*
 321. Pr. SABBAH Farid
 322. Pr. SEFIANI Yasser
 323. Pr. TAOUFIQ BENCHEKROUN Soumia
 324. Pr. TAZI MOUKHA Karim

Cardiologie
 Pédiatrie
 Dermatologie
 Gynécologie Obstétrique
 Rhumatologie
 Anatomie
 Cardiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Radiologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Anesthésie-Réanimation
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Ophtalmologie
 Chirurgie Générale
 Radiologie
 Pédiatrie
 Neuro-Chirurgie
 Chirurgie-Pédiatrique
 Chirurgie Générale
 Anesthésie-Réanimation
 Chirurgie Thoracique
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Médecine Interne
 Chirurgie Générale
 Hématologie Clinique
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Urologie
 Néphrologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Vasculaire Périphérique
 Pédiatrie
 Urologie

Décembre 2002

325. Pr. AL BOUZIDI Abderrahmane*
 326. Pr. AMEUR Ahmed*
 327. Pr. AMRI Rachida
 328. Pr. AOURARH Aziz*
 329. Pr. BAMOU Youssef *
 330. Pr. BELGHITI Laila
 331. Pr. BELMEJDOUB Ghizlene*
 332. Pr. BENBOUAZZA Karima
 333. Pr. BENZEKRI Laila
 334. Pr. BENZZOUBEIR Nadia*
 335. Pr. BERADY Samy*
 336. Pr. BERNOUSSI Zakiya
 337. Pr. BICHA Mohamed Zakarya
 338. Pr. CHOHO Abdelkrim *

Anatomie Pathologique
 Urologie
 Cardiologie
 Gastro-Entérologie
 Biochimie-Chimie
 Gynécologie Obstétrique
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Rhumatologie
 Dermatologie
 Gastro – Enterologie
 Médecine Interne
 Anatomie Pathologique
 Psychiatrie
 Chirurgie Générale

339. Pr. CHKIRATE Bouchra
 340. Pr. EL ALAMI EL FELLOUS Sidi Zouhair
 341. Pr. EL ALJ Haj Ahmed
 342. Pr. EL BARNOUSSI Leila
 343. Pr. EL HAOURI Mohamed *
 344. Pr. EL MANSARI Omar*
 345. Pr. ES-SADEL Abdelhamid
 346. Pr. FILALI ADIB Abdelhai
 347. Pr. HADDOUR Leila
 348. Pr. HAJJI Zakia
 349. Pr. IKEN Ali
 350. Pr. ISMAEL Farid
 351. Pr. JAAFAR Abdeloihab*
 352. Pr. KRIOULE Yamina
 353. Pr. LAGHMARI Mina
 354. Pr. MABROUK Hfid*
 355. Pr. MOUSSAOUI RAHALI Driss*
 356. Pr. MOUSTAGHFIR Abdelhamid*
 357. Pr. MOUSTAINE My Rachid
 358. Pr. NAITLHO Abdelhamid*
 359. Pr. OUIJILAL Abdelilah
 360. Pr. RACHID Khalid *
 361. Pr. RAISS Mohamed
 362. Pr. RGUIBI IDRISSE Sidi Mustapha*
 363. Pr. RHOU Hakima
 364. Pr. RKIOUAK Fouad*
 365. Pr. SIAH Samir *
 366. Pr. THIMOU Amal
 367. Pr. ZENTAR Aziz*
 368. Pr. ZRARA Ibtisam*

Janvier 2004

369. Pr. ABDELLAH El Hassan
 370. Pr. AMRANI Mariam
 371. Pr. BENBOUZID Mohammed Anas
 372. Pr. BENKIRANE Ahmed*
 373. Pr. BENRAMDANE Larbi*
 374. Pr. BOUGHALEM Mohamed*
 375. Pr. BOULAADAS Malik
 376. Pr. BOURAZZA Ahmed*
 377. Pr. CHERRADI Nadia
 378. Pr. EL FENNI Jamal*
 379. Pr. EL HANCI Zaki
 380. Pr. EL KHORASSANI Mohamed
 381. Pr. EL YOUNASSI Badreddine*
 382. Pr. HACHI Hafid
 383. Pr. JABOUIRIK Fatima
 384. Pr. KARMANE Abdelouahed
 385. Pr. KHABOUZE Samira
 386. Pr. KHARMAZ Mohamed
 387. Pr. LEZREK Mohammed*
 388. Pr. MOUGHIL Said
 389. Pr. NAOUMI Asmae*
 390. Pr. SAADI Nozha

- Pédiatrie
 Chirurgie Pédiatrique
 Urologie
 Gynécologie Obstétrique
 Dermatologie
 Chirurgie Générale
 Chirurgie Générale
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Ophtalmologie
 Urologie
 Traumatologie Orthopédie
 Traumatologie Orthopédie
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Traumatologie Orthopédie
 Gynécologie Obstétrique
 Cardiologie
 Traumatologie Orthopédie
 Médecine Interne
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Traumatologie Orthopédie
 Chirurgie Générale
 Pneumo-ptisiologie
 Néphrologie
 Endocrinologie et Maladies Métaboliques
 Anesthésie Réanimation
 Pédiatrie
 Chirurgie Générale
 Anatomie Pathologique

- Ophtalmologie
 Anatomie Pathologique
 Oto-Rhino-Laryngologie
 Gastro-Entérologie
 Chimie Analytique
 Anesthésie Réanimation
 Stomatologie et Chirurgie Maxillo-faciale
 Neurologie
 Anatomie Pathologique
 Radiologie
 Gynécologie Obstétrique
 Pédiatrie
 Cardiologie
 Chirurgie Générale
 Pédiatrie
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique
 Traumatologie Orthopédie
 Urologie
 Chirurgie Cardio-Vasculaire
 Ophtalmologie
 Gynécologie Obstétrique

391. Pr. SASSENOU Ismail*
392. Pr. TARIB Abdelilah*
393. Pr. TIJAMI Fouad
394. Pr. ZARZUR Jamila

Gastro-Entérologie
Pharmacie Clinique
Chirurgie Générale
Cardiologie

Janvier 2005

395. Pr. ABBASSI Abdelah
396. Pr. AL KANDRY Sif Eddine*
397. Pr. ALAOUI Ahmed Essaid
398. Pr. ALLALI fadoua
399. Pr. AMAR Yamama
400. Pr. AMAZOUZI Abdellah
401. Pr. AZIZ Nouredine*
402. Pr. BAHIRI Rachid
403. Pr. BARAKAT Amina
404. Pr. BENHALIMA Hanane
405. Pr. BENHARBIT Mohamed
406. Pr. BENYASS Aatif
407. Pr. BERNOUSSI Abdelghani
408. Pr. BOUKALATA Salwa
409. Pr. CHARIF CHEFCHAOUNI Mohamed
410. Pr. DOUDOUH Abderrahim*
411. Pr. EL HAMZAOUI Sakina
412. Pr. HAJJI Leila
413. Pr. HESSISSEN Leila
414. Pr. JIDAL Mohamed*
415. Pr. KARIM Abdelouahed
416. Pr. KENDOUCI Mohamed*
417. Pr. LAAROUSSI Mohamed
418. Pr. LYACOUBI Mohammed
419. Pr. NIAMANE Radouane*
420. Pr. RAGALA Abdelhak
421. Pr. REGRAGUI Asmaa
422. Pr. SBIHI Souad
423. Pr. TNACHERI OUAZZANI Btissam
424. Pr. ZERAIDI Najia

Chirurgie Réparatrice et Plastique
Chirurgie Générale
Microbiologie
Rhumatologie
Néphrologie
Ophtalmologie
Radiologie
Rhumatologie
Pédiatrie
Stomatologie et Chirurgie Maxillo Faciale
Ophtalmologie
Cardiologie
Ophtalmologie
Radiologie
Ophtalmologie
Biophysique
Microbiologie
Cardiologie
Pédiatrie
Radiologie
Ophtalmologie
Cardiologie
Chirurgie Cardio Vasculaire
Parasitologie
Rhumatologie
Gynécologie Obstétrique
Anatomie Pathologique
Histo Embryologie Cytogénétique
Ophtalmologie
Gynécologie Obstétrique

Avril 2006

425. Pr. ACHEMLAL Lahsen*
426. Pr. AFIFI Yasser
427. Pr. AKJOUJ Said*
428. Pr. BELGNAOUI Fatima Zahra
429. Pr. BELMEKKI Abdelkader*
430. Pr. BENCHEIKH Razika
431. Pr. BIYI Abdelhamid*
432. Pr. BOUHAFS Mohamed El Amine
433. Pr. BOULAHYA Abdellatif*
434. Pr. CHEIKHAOUI Younes
435. Pr. CHENGUETI ANSARI Anas
436. Pr. DOGHMI Nawal
437. Pr. ESSAMRI Wafaa
438. Pr. FELLAT Btissam
439. Pr. FAROUDY Mamoun

Rhumatologie
Dermatologie
Radiologie
Dermatologie
Hématologie
O.R.L
Biophysique
Chirurgie – Pédiatrique
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Chirurgie Cardio-Vasculaire
Gynécologie Obstétrique
Cardiologie
Gastro-Entérologie
Cardiologie
Anesthésie Réanimation

- 440. Pr. GHADOUANE Mohammed*
- 441. Pr. HARMOUCHE Hicham
- 442. Pr. HNAFI Sidi Mohamed*
- 443. Pr. IDRIS LAHLOU Amine
- 444. Pr. JROUNDI Laila
- 445. Pr. KARMOUNI Tariq
- 446. Pr. KILI Amina
- 447. Pr. KISRA Hassan
- 448. Pr. KISRA Mounir
- 449. Pr. KHARCHAFI Aziz*
- 450. Pr. LMIMOUNI Badreddine*
- 451. Pr. MANSOURI Hamid*
- 452. Pr. NAZIH Naoual
- 453. Pr. OUANASS Abderrazzak
- 454. Pr. SAFI Soumaya*
- 455. Pr. SEKKAT Fatima Zahra
- 456. Pr. SEFIANI Sana
- 457. Pr. SOUALHI Mouna
- 458. Pr. ZAHRAOUI Rachida

- Urologie
- Médecine Interne
- Anesthésie Réanimation
- Microbiologie
- Radiologie
- Urologie
- Pédiatrie
- Psychiatrie
- Chirurgie – Pédiatrique
- Médecine Interne
- Parasitologie
- Radiothérapie
- O.R.L
- Psychiatrie
- Endocrinologie
- Psychiatrie
- Anatomie Pathologique
- Pneumo-Phtisiologie
- Pneumo-Phtisiologie

ENSEIGNANTS SCIENTIFIQUES
PROFESSEURS

- 1. Pr. ALAMI OUHABI Naima
- 2. Pr. ALAOUI KATIM
- 3. Pr. ALAOUI SLIMANI Lalla Naïma
- 4. Pr. ANSAR M'hammed
- 5. Pr. BOUKLOUZE Abdelaziz
- 6. Pr. BOURJOUANE Mohamed
- 7. Pr. DRAOUI Mustapha
- 8. Pr. EL GUESSABI Lahcen
- 9. Pr. ETTAIB Abdelkader
- 10. Pr. FAOUZI Moulay El Abbas
- 11. Pr. HMAMOUCHE Mohamed
- 12. Pr. REDHA Ahlam
- 13. Pr. TELLAL Saida*
- 14. Pr. TOUATI Driss
- 15. Pr. ZELLOU Amina

- Biochimie
- Pharmacologie
- Histologie – Embryologie
- Chimie Organique et Pharmacie Chimique
- Applications Pharmaceutiques
- Microbiologie
- Chimie Analytique
- Pharmacognosie
- Zootéchnie
- Pharmacologie
- Chimie Organique
- Biochimie
- Biochimie
- Pharmacognosie
- Chimie Organique

* *Enseignants Militaires*

Dédicaces



A mes parents

ALI SASSIOVI & NAIMA ALAOVI

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

*Vous m'avez appris à balbutier mes premières paroles,
A faire mes premiers pas dans la vie, à sourire.
Vous avez fait tant de sacrifices pour mon éducation
et mes études.*

*Vous m'avez comblé par votre soutien et votre générosité.
Ces quelques lignes ne sauraient exprimer toute
l'affection
et tout l'amour que je vous porte.*

*Aujourd'hui, je dépose entre vos mains le fruit de votre
patience et de vos innombrables sacrifices, soit-il
l'exhaussement de vos vœux tant formulés et vos prières.*

*Puisse dieu vous prêter longue vie, avec bonne santé,
afin que je puisse vous combler.*

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

A mes très Chers Frères ET ma très Chère Sœur

ILHAM, FAROUK, HICHAM.

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

*En témoignage des profonds liens
fraternels qui nous unissent. Ces quelques
lignes ne sauront exprimer toute
l'affection et l'amour que je vous porte.
Puisse dieu vous procurer santé, bonheur,
et prospérité que vous méritiez.*

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

A la famille EL KHIARI.

Mohamed EL KHIARI & AZIZA ALAOUI

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

*Je suis particulièrement reconnaissante pour
l'intérêt et le soutien que vous m'avez procuré
tout au long de mes années d'études.*

*Veillez trouver dans cet ouvrage le témoignage
de ma profonde gratitude et respect qui nous
unissent. Ces quelques lignes ne sauront
exprimer toute l'affection et l'amour que je vous
porte. Puisse dieu vous procurer santé, bonheur,
et prospérité que vous méritiez.*

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

A tous mes Amies :

*Meryem, WAFIA, KARIMA,
NADIA HERMANI, FOUZIA
MOUMAD, IHSSAN, FATIM
ZAHRA, MANAR, FADOUA*

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

*En souvenir des moments
agréables passés ensemble, veuillez
trouver dans ce travail l'expression
de ma tendre affection et mes
sentiments les plus respectueux avec
mes vœux de succès, de bonheur et
de bonne santé.*

★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★ ★

Remerciements





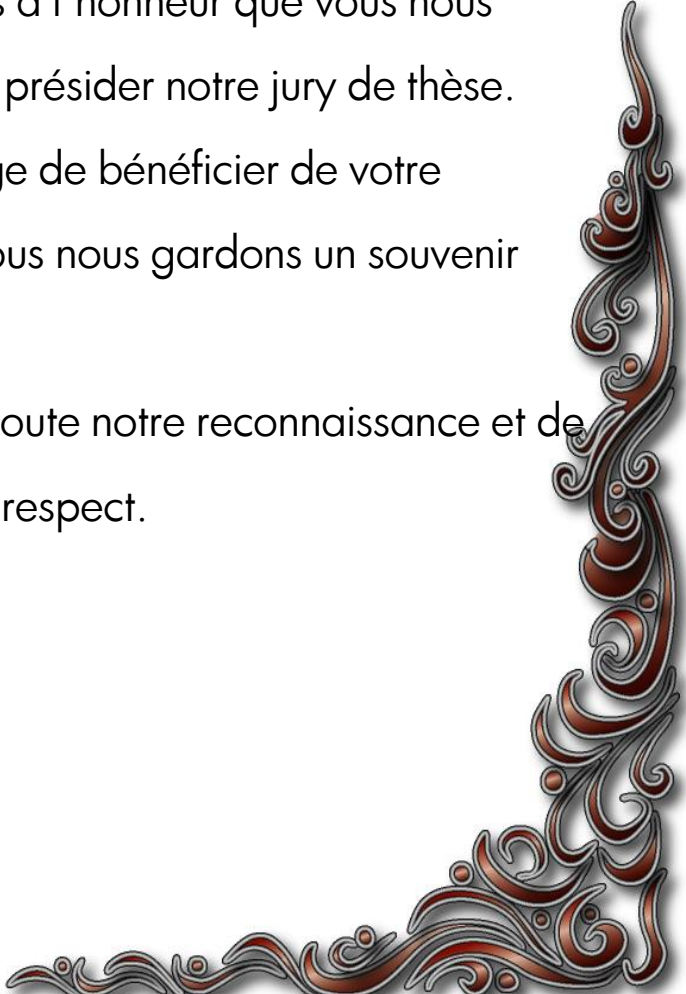
A notre maître et président de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR, MIMOUN ZOUIDI

Professeur Agrégé en microbiologie à la faculté de médecine et de
pharmacie à rabat

Nous sommes très sensibles à l'honneur que vous nous
faites en acceptant de présider notre jury de thèse.

Nous avons eu le privilège de bénéficier de votre
précieux enseignement dont nous nous gardons un souvenir
vivant.

Veillez trouver ici, l'expression de toute notre reconnaissance et de
notre grand respect.





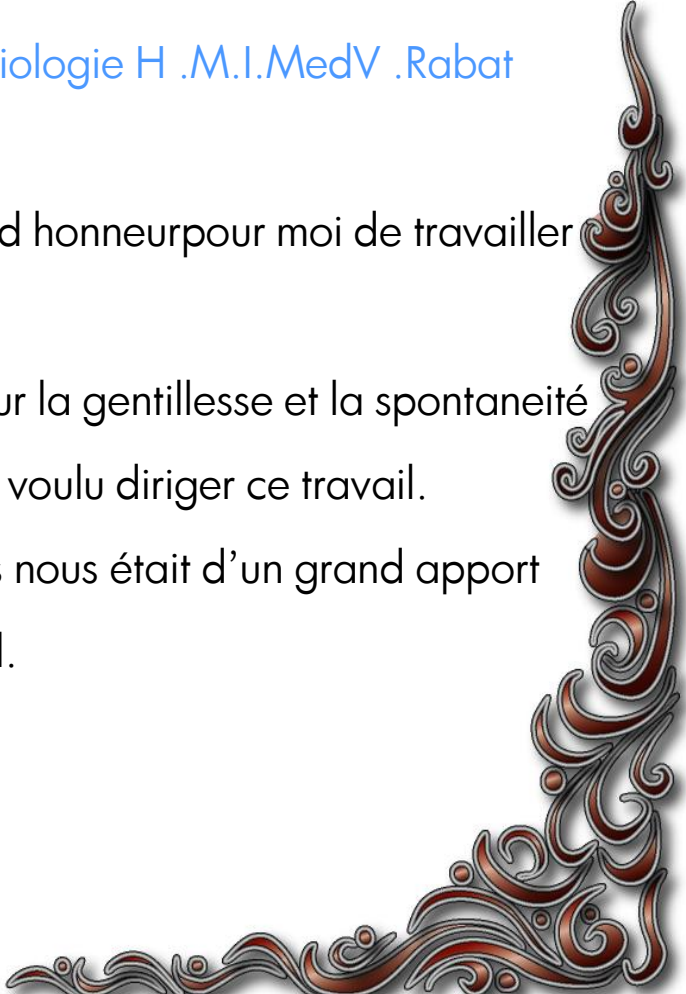
A notre maître et RAPORTEUR de thèse
MONSIEUR LE PROFESSEUR YASSINE SEKHSOUKH

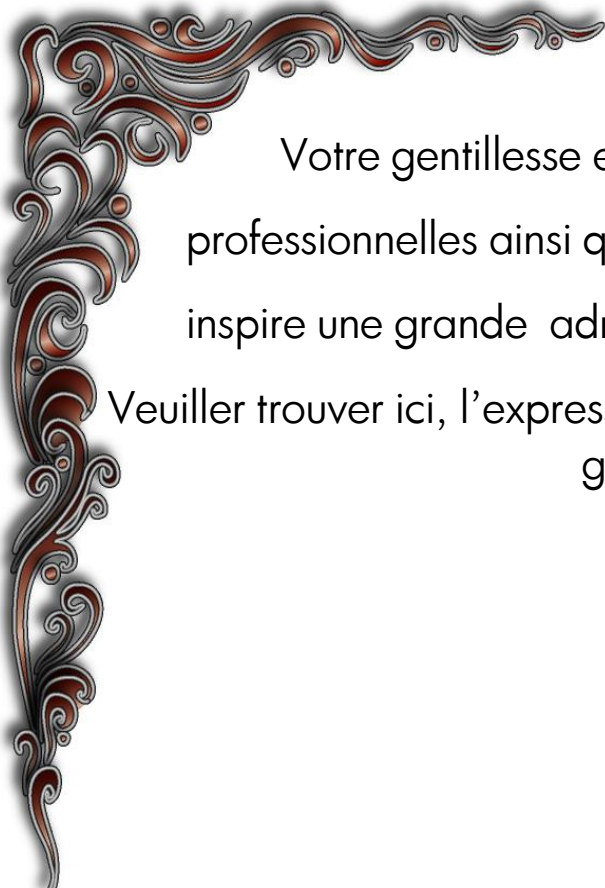
Professeur Agrégé en microbiologie H .M.I.MedV .Rabat

Cher maître, C' est un grand honneur pour moi de travailler sous votre encadrement.

Nous vous remercions pour la gentillesse et la spontanéité avec lesquelles vous avez bien voulu diriger ce travail.

Vos conseils et remarques nous était d'un grand apport pour la réalisation de ce travail.





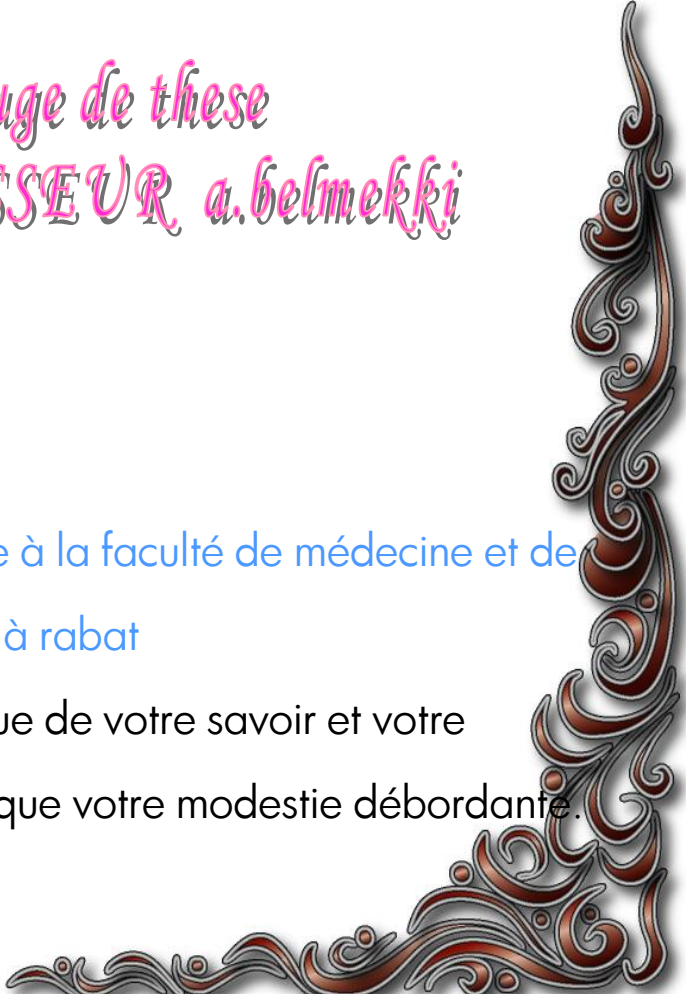
Votre gentillesse extreme, vos qualités humaines et professionnelles ainsi que votre entière disponibilité nous inspire une grande admiration et un profond respect.


Veillez trouver ici, l'expression de toute notre gratitude et de notre grande estime.

A notre maitre et juge de these
MONSIEUR LE PROFESSEUR a. belmekki

Professeur Agrégé en Hématologie à la faculté de médecine et de pharmacie à rabat

Votre compétence, l'étendue de votre savoir et votre rigueur au travail n'ont d'égal que votre modestie débordante.

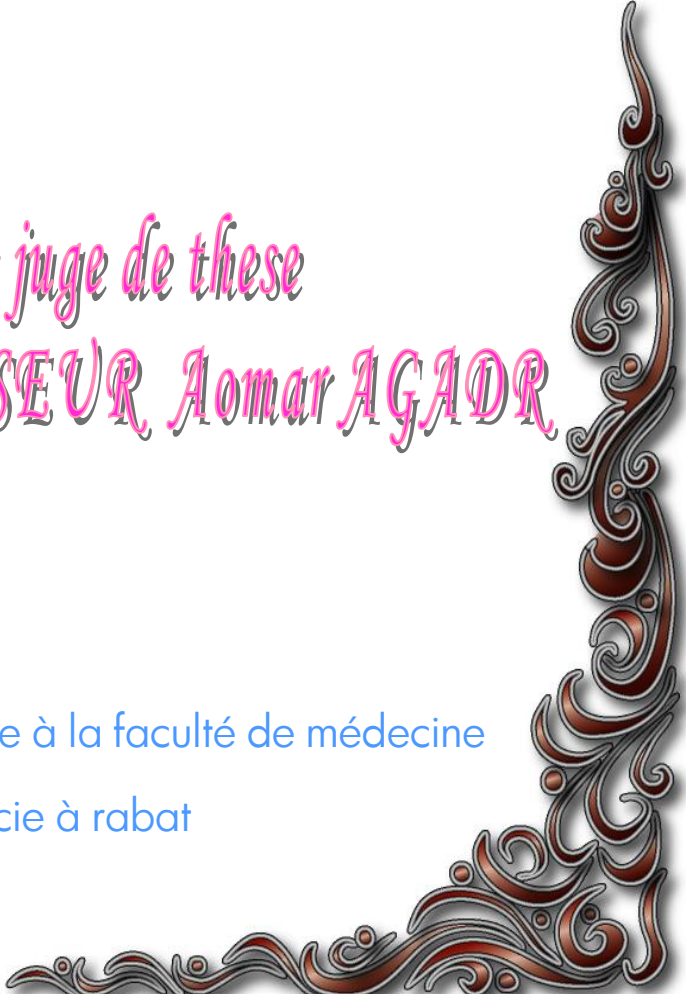


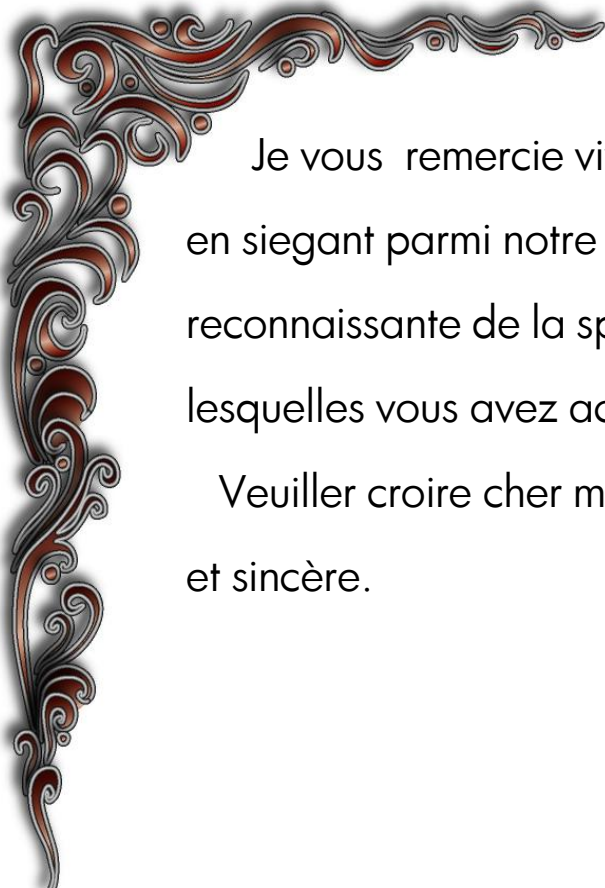


Veiller trouver dans ce travail le témoignage de ma sincère reconnaissance et mes vifs remerciements pour votre aimabilité d'avoir accepté de juger mon travail.

A notre maitre et juge de these
MONSIEUR LE PROFESSEUR Aomar AGAD


Professeur Agrégé de pédiatrie à la faculté de médecine
et de pharmacie à rabat





Je vous remercie vivement de l'honneur que vous me faites en siégant parmi notre jury de thèse. Je vous suis très reconnaissante de la spontanéité et de l'amabilité avec lesquelles vous avez accepté de juger ce travail.

Veillez croire cher maître à l'assurance de ma grande estime et sincère.





PLAN

Liste des Tableaux

Tableau 1 : Classification des principaux vaccins actuellement disponibles

Tableau 2 : calendrier de vaccination des enfants âgés de 0 à 6 ans

Tableau 3 : Calendrier de vaccination des enfants âgés de 7 à 18 ans.

Tableau 4 : Calendrier vaccinal du prématuré

Tableau 5: Calendrier de vaccination de l'enfant dans le secteur public.

Tableau 6 : Calendrier de vaccination de l'enfant dans le secteur privé

Tableau 7 : Calendrier de vaccination de la femme en âge de procréer

Tableau 8: Calendrier de vaccination du sujet âgé

Liste des Figures

Figure 1 : Technique de recombinaison génétique.

Figure 2 : les étapes de différenciation des lymphocytes B.

Figure 3 : Courbe de la cinétique des anticorps.

Figure 4 : l'effet des rappels sur le taux des anticorps.

Figure 5 : La variation de la couleur de la PCV en fonction de la température.

Figure 6 : Les différents types des réactions locales post vaccinales.

Figure 7 : Vaccine généralisée.

Figure 8 : La comparaison entre l'IRM de l'ADEM large et de la sclérose en plaques.

Figure 9 : La paralysie flasque aigue.

Figure 10 : Les types d'efficacité vaccinale observés dans les essais en population.

Figure 11 : Evolution du pourcentage des enfants nés protégés contre le tétanos néonatal [1999/2009].

Figure 12 : Evolution du taux de couverture vaccinale par le HB3 [2000/2009]

Figure 13 : Evolution annuelle des cas de diphtérie au Maroc entre 1985 et 2008.

Figure 14 : le nombre de cas de décès par la rage au Maroc.

Figure 15 : Impact de la couverture vaccinale du VPO3 sur la situation des cas de poliomyélite et de PFA , Maroc, 1982-2008.

Figure 16 : Impact de la couverture vaccinale par le VAR sur la situation des cas de fièvres éruptives [1987/2009]

Liste des abréviations

- AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé
- ACIP : Advisory committee on immunization
- ADEM : Encéphalomyélite disséminée aigue
- ADN : Acide désoxyribonucléique

- BCG : Bacille de Calmette et Guérin vaccin contre la tuberculose
- CDC: Center for Disease Control and Prevention
- CMH : Le *complexe majeur d'histocompatibilité*
- CMPV : Centre Marocain de Pharmacovigilance
- CPA : Cellule présentatrice d'Antigène
- CRPV : centre régional de pharmacovigilance
- CTL : *lymphocyte T cytotoxique*
- DTCP : DIPHTERIE, TETANOS, COQUELUCHE ET POLIOMYELITE
- DTP : DIPHTERIE, TETANOS ET POLIOMYELITE
- DTC : DIPHTERIE, TETANOS ET COQUELUCHE
- Ddssa : directions départementales des affaires sanitaires et sociales
- EHPAD : Etablissement d'hébergement pour personnes âgées dépendantes .
- EMRO : Région méditerranéenne orientale
- ETEC : Escherichia coli entérotoxinogène
- EV : Efficacité vaccinale
- GPEI : l'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite
- HIB : *Haemophilus Influenzae* TYPE B
- HLA: Human leukocyte antigen

- HHE:Episode hypotonique et hypotensive
- HPV: Human Papilloma Virus
- HB : HEPATITE B
- IVR : Initiative for Vaccine Research
- IIM : Infection invasive à méningocoque ;
- IIP : Infection invasive à pneumocoque ;
- JNI: Journées Annuelles Nationales d'Immunsation,
- JNV : Journées Nationales de Vaccination

- MAPI : Manifestations post vaccinales indésirables
- MSIN : Mort subite inexplicé du nourrisson
- OMS : Organisation mondiale de la santé
- OR : Odds Ratio
- PCV : Pastille de Contrôle du Vaccin
- PEV : Programme élargie de vaccination

- PFA : Paralysie flasque aiguë
- PNI : Programme national d'immunsation
- PPAV : Poliomyélite paralytique associée à la vaccination

- RR : Vaccin anti-Rougeole-Rubéole
- RR : Risque relatif
- ROR : anti-Rougeoleux - anti-Oreillons - anti-Rubéoleux
- VPI : vaccin antipoliomyélitique injectable
- VPO : vaccin antipoliomyélitique orale
- VIH : virus d'immunodéficience humaine
- VAR : Vaccins anti-Rougeoleux
- VLP: « virus-like particle
- SRAS: syndrome respiratoire aigu sévère

Liste des annexes

Annexe 1 : Les nouvelles technologies de préparation des vaccins humains.

Annexe 2 : Calendrier des vaccinations recommandées chez les enfants et adolescents 2010.

Annexe 3 : Tableau des vaccinations recommandées chez les adultes en dehors des vaccinations liées à des risques professionnels.

Annexe 4 : Calendrier de rattrapage des vaccinations recommandées pour les enfants, les adolescents et les adultes.

Annexe 5 : Prise en charge des blessures potentiellement tétanigènes [Source d'après le BEH 1993 n°28].

Annexe 6 : Règlement sanitaire international.

Annexe 7 : Modèle de certificat international de vaccination ou certificat attestant l'administration d'une prophylaxie .

Annexe 8 : Prescriptions concernant la vaccination ou la prophylaxie contre certaines maladies.

Annexe 9 : Prévention de l'hépatite B chez les nouveau-nés à terme et prématurés.

Annexe 10 : Vaccination des adultes infectés par le VIH.

Annexe 11 : Vaccination antibactérienne et antivirale des adultes greffés de moelle.

Annexe 12 : Vaccinations antibactériennes et antivirales des adultes transplantés d'organe solide.

Annexe 13 : Vaccinations en milieu professionnel.

Annexe 14 : Manifestations post vaccinales locales.

Annexe15:Réactions vaccinales mineures courantes avec leur traitement].

Annexe 16: Récapitulation des réactions post vaccinales rares de caractère grave, délai d'apparition et fréquence.

Annexe 17: La liste des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium

Annexe 18 : Formulaire d'investigation sur les cas de tétanos néonatal.

Annexe 19: Fiche de déclaration de l'effet indésirable.

Annexe 20 : Organigramme du système national de pharmacovigilance.

<u>Introduction</u>	1
Aperçu général de la vaccination	3
<u>Chapitre 1 : Historique des vaccins</u>	4
<u>1. Premières conceptions du vaccin</u>	5
1.1. L'antiquité	5
1.2. La variole	5
1.3. Pasteur et le concept de l'atténuation.....	6
1.4. La rage	7
<u>2. Chronologie des vaccins commercialisés sur le marché</u>	7
<u>Chapitre2 : Types de vaccins</u>	10
<u>A. Vaccins classiques</u>	11
<u>1. Vaccins bactériens</u>	11
1.1 Vaccins bactériens vivants atténués	11
1.2 Vaccins bactériens tués ou inactivés	12
1 .2.1 anatoxines.....	12
1 .2.2. Vaccins polysaccharidiques	12
1 .2.2.1 Vaccins polysaccharidiques purifiés.....	12
1.2.2.2 Vaccins polysaccharidiques conjugués.....	13
<u>2. Vaccins viraux</u>	13
2.1. Vaccins viraux vivants atténués	13
2.2. Vaccins viraux inactivés.....	14
2.3 .Vaccins viraux en sous unités	14
<u>B . Vaccins de nouvelles technologies</u>	16
1 .Le génie génétique	16
2 .Vaccins à ADN.....	16
3 .Vecteurs vivants recombinants	17
4. Pseudo-particules virales ou « VLP »	17
5. les plasmo VLP	18
6 .Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques.....	19
7 .Vaccins cellulaires.....	19
<u>C .Les vaccins en cours d'étude ou à l'essai</u>	20
1. <u>vaccin contre le virus du syndrome d'immunodéficience acquise (VIH)</u>	20
2 . <u>Vaccin contre le paludisme</u>	21

2.1 Vaccins pré érythrocytaires	22.
2.2. Vaccins contre les stades sanguins asexués	22
2.3 Vaccins bloquant la transmission	23
2.4 Vaccins multi stades	23
<u>Chapitre3 : Bases immunologiques</u>	24
<u>1/Principe</u>	25
<u>2/Vaccination et mémoire immunitaire</u>	25
<u>3/ Réponse immune</u>	26
3.1 Les lymphocytes B	26
3.2 Les anticorps	27
3.3 La réponse anticorps primaire	28
a. La période de latence	28
b. La période de croissance	28
c. La période de décroissance	28
3.4 .La réponse anamnétique	29
<u>4 /Les réactions cellulaires</u>	30
<u>5/Les caractéristiques de l'hôte</u>	31
<u>6/ Mode d'action des vaccins</u>	32
6.1 Réponses immunitaires induites par les vaccins inactives	33
6.2 Réponses immunitaires induites par les vaccins vivants	33
6.3 Réponses immunitaires induites par les vaccins polysaccharidique	33
<u>7/Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire</u>	34
7.1. La présence ou l'absence des anticorps maternels	34
7.2. La nature et la dose de l'antigène	34
7.3. Les adjuvants	34
<u>Chapitre4 : Pratiques vaccinales</u>	35
<u>1 .Calendrier vaccinal</u>	36
1.1 Principe	36
1.2 Evolution du calendrier vaccinal.	37
1.3 Exemples de calendriers évolués	38
<u>2. L'administration des vaccins</u>	40
2.1 Voies d'administration	40
2.2 Les sites d'injection	41
<u>3 .les associations vaccinales</u>	42

3.1 Principe	42
a) Les vaccinations combinées.....	43
b) Les vaccinations simultanées.....	43
3.2 Associations reconnues	43
<u>4-la conservation des vaccins</u>	44
4.1 Principe.....	44
4.2-Le matériel de la chaîne du froid	45
<u>5-les contre-indications</u>	47
Chapitre 5 : Indications vaccinales	49
Partie A : Vaccins de la population générale	
<u>1 Le.BCG</u>	51
<u>2. Les Vaccins antipoliomyélitiques</u>	53
<u>3. Les vaccins antidiphtériques</u>	55
<u>4. Les vaccins antitétaniques</u>	56
<u>5. Les associations des vaccins antidiphtériques et antitétaniques</u>	57
<u>6. Les vaccins anticoquelucheux</u>	58
<u>7. Les vaccins contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ROR</u>	60
<u>8. Les Vaccins contre l'hépatite B</u>	61
<u>9. les vaccins contre Haemophilus influenzae</u>	62
<u>10. Les Vaccins antipneumococciques</u>	63
<u>11. Les Vaccins contre le papillomavirus humain(HPV)</u>	65
<u>12. Les vaccins antirotavirus</u>	65
<u>13. La vaccination contre les infections invasives à méningocoque C (IIM C)</u>	66
Partie B: Vaccination des voyageurs	
<u>1 .les vaccins obligatoires</u>	67
1.1 la vaccination antiamarile	67
1.2 Vaccination contre les infections invasives à méningocoques	68
<u>2 .Les vaccins systématique pour tous les voyageurs et quelle que soit la destination</u>	69
<u>3. Les vaccins en fonction de la situation épidémiologique</u>	70
3-1 Vaccination contre l'encéphalite à tiques	70
3-2 Vaccination contre l'Encéphalite japonaise.....	70
<u>4. Les vaccins en fonction des conditions et de la durée du séjour</u>	71

4-1 Vaccination contre l'hépatite A	71
4-2 Vaccination contre la Typhoïde	72
4-3 Vaccination contre Hépatite B	72
4-4. Vaccination contre la rage	73
4-5.la vaccination antigrippale	74
4-6. Vaccination contre le choléra.....	75

Partie C : Vaccination des prématurés

<u>1 .Introduction</u>	77
<u>2. Calendrier vaccinal du prématuré</u>	78
2.1. Vaccin pentavalent	78
2.2. Vaccin antihépatite B	79
2.3. Vaccin hexavalent	79
2.4. Vaccin heptavalent conjugué antipneumococcique	79
2.5.Vaccin antigrippal	80
2.6.BCG.....	80

Partie D : Vaccination et immunodépression

<u>1 .Les Maladies auto immunes</u>	83
<u>2 .Patients immunodéprimés</u>	84
2.1 Déficits immunitaires congénitaux	85
2.2 Déficits immunitaires secondaires	85
2.3 Traitement immunosuppresseur	85
• Corticothérapie	86
• Chimiothérapie	87
2.4 Personnes infectées par le VIH	88
2.5 Les personnes greffées de moelle osseuse	89
2.6 Les personnes greffées d'organe solide	91

Partie E : Vaccination et médecine du travail

1. Les Vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé	93
1.1 Tuberculose	93
1.2 Diphtérie, tétanos, poliomyélite	93
1.3 Hépatite B.....	93
1.4 La typhoïde.....	94
2. les Vaccinations recommandées	94

2.1 Coqueluche	94
2.2 Grippe saisonnière	95
2.3 Hépatite A	95
2.4 Leptospirose	96
2.5 Rage	96
2.6 Varicelle	96
2.7 Rubéole	97
2.8 Rougeole	97

Partie F : Vaccination et grossesse

1. <u>Le vaccin antitétanique</u>	99
2. <u>Le vaccin antihépatique B</u>	99
3. <u>le vaccin antigrippal</u>	99
4. <u>le vaccin antipoliomyélitique inactivé Salk</u>	100

Chapitre 6 : Complications vaccinales

<u>1/Réactions locales</u>	103
<u>2/Accidents ganglionnaires</u>	106
<u>3/Réactions générales</u>	107
<u>4/Réactions allergiques</u>	107
<u>5/Réactions neurologiques</u>	109
<u>6/ Accidents mortels</u>	114
<u>7/ Complications ostéoarticulaires</u>	115
7.1 Ostéomyélite	115
7.2 Arthrite	116
7.3 Arthropathies aiguës	116
7.4 Manifestations articulaires persistantes	116
<u>8. Accidents sanguins</u>	117
<u>9. Syndrome oculo-respiratoire</u>	118
<u>10 Myofasciite à Macrophage</u>	119

Chapitre 7 : Efficacité vaccinales

<u>1/Etude de l'efficacité d'un vaccin avant AMM</u>	121
1.1 L'essai clinique vaccinal	121
1.2 L'Efficacité sérologique	122

2. Les enquêtes post AMM	124
2.1. Méthodes d'études	127
3. Exemple d'efficacité vaccinale sérologique et épidémiologique.....	130

Chapitre 8 : La vaccination au Maroc

1 L'historique	132
2 Le programme national d'immunisation	133
2.1 Les objectifs	133
2.2 Les perspectives du PNI	133
2.3-Les stratégies vaccinales	134
2.3. 1-La stratégie fixe:.....	134
2.3.2-La stratégie mobile:	135
a. La vaccination par itinérance	135
b. La vaccination par équipe mobile.....	135
C . La vaccination par mini-campagne	135
3 Le calendrier national de vaccination	136
3.1 Calendrier vaccinal de l'enfant.....	136
3.2 Calendrier vaccinal de la Femme en âge de procréer	137
3.3 Calendrier vaccinal du sujet agé	139
4 Suivi de la politique vaccinale	139
4 .1. .Mesure de la couverture vaccinale	139
4 .1.1 .Le Tétanos néonatal	140
4 .1.2 .L'hemophilus influenzae.....	141
4 .2 .Surveillance épidémiologique	141
4.3. L'impact de la vaccination	143
4. 3 .1 .L' éradication de la poliomyélite	144
4 .3 .2 .L'élimination de la rougeole	145
4.4 Surveillance des effets secondaires	146

<u>Conclusion</u>	149
--------------------------------	-----

<u>Annexes</u>	151
-----------------------------	-----



INTRODUCTION

Introduction

L'année 2009-2010 est une année exceptionnelle pour tous les scientifiques et spécialement les vaccinologues. C'est une période de transition notoire du vaccin, la garantie de la santé contre quelques périls menaçant l'humanité. Cette vérité a pris de l'ampleur à l'occasion d'une vague de grippe pandémique du virus H1N1.

Bouleversés par l'événement, les chercheurs et les industriels se sont acharnés pour trouver une issue. Cependant, malgré sa foi en la performance de ses scientifiques, le citoyen semble être partagé entre la diversité des intervenants et les intérêts restreints des grandes entreprises.

Souvent sollicitée, en tant que future professionnelle de santé pour de précieuses connaissances dans le domaine des nouveautés vaccinales, il m'a semblé utile d'explorer le monde de la vaccinologie, afin de répondre aux différentes questions des patients avec honnêteté, connaissance et crédibilité.

Parmi les questions les plus imposantes : la vaccination est-elle toujours obligatoire ? Dans le cas échéant elle est adressée à qui ? et quand faut-il l'appliquer ? L'innocuité des vaccins est-elle à 100% ? Est-ce vrai que le vaccin protège efficacement contre les maladies ?

Dans l'optique de répondre à toutes ces questions, j'ai eu le plaisir de les traiter en tête de chapitres de ma thèse.

Le plan abordé commence par l'historique de la vaccination, puis une définition des différents types des vaccins classiques et de ceux qui sont en perspective, aussi leur implication en immunologie. Etant donné l'importance de la pratique dans l'acte de vaccination, il est nécessaire d'en parler avant d'entamer les indications vaccinales entre obligation et recommandation.

De manière générale, les effets secondaires les plus fréquents liés à la vaccination sont qualifiés de non grave .Cependant, certains de ces événements indésirables peuvent être un facteur déterminant dans l'attitude négative de la population, en particulier pour les personnes âgées. Il m'a paru donc indispensable de répertorier l'ensemble de ces effets sous le chapitre de manifestations postvaccinales indésirables appelées communément MAPI.

Certes, l'efficacité pour un certain nombre de vaccins n'est plus à démontrer. Par contre, elle fait toujours objet de recherche pour d'autres. De là, il s'est avéré utile de consacrer tout un chapitre aux étapes que doit franchir un vaccin candidat pour prouver son efficacité.

Au bout de ce travail, en essayant de répondre à ces différentes questions multidisciplinaires et à cette polémique d'ordre sociale et scientifique, il est primordial de dresser la situation de la vaccination au Maroc.

En guise de conclusion, j'espère que cette modeste revue de littérature aura abouti à ses finalités d'éclaircir les ambiguïtés de la vaccination et qu'elle soit parmi les références de la vaccinologie les plus consultées.

Aperçu général de la vaccination

La vaccination est un procédé consistant à introduire un agent extérieur [le vaccin] dans un organisme vivant afin de créer une réaction immunitaire positive contre une maladie infectieuse.^[1] La substance active d'un vaccin est un antigène destiné à stimuler les défenses naturelles de l'organisme [le système immunitaire]. Ainsi, les vaccins sont devenus la pierre angulaire dans la maîtrise de nombreuses maladies infectieuses.^[2]

La vaccination protège l'individu contre certaines maladies infectieuses qui, par leurs survenues, menacent sa santé, ainsi que la santé publique. En outre, la vaccination à large échelle permet de réduire de façon importante l'incidence de la maladie chez la population vaccinée, mais aussi [si la transmission de celle-ci est uniquement inter-humaine] chez celle qui ne l'est pas. Ceci permet le contrôle, l'élimination, voire l'éradication de certaines maladies. L'exemple type est la variole dont les derniers cas remontent à 1977 et la poliomyélite dont le dernier cas remonte à 1987. [1']

La vaccination fait partie de la préparation aux mesures d'urgence qui devraient être déployées advenant une épidémie ou une pandémie, qui exigerait une protection massive et rapide de la population par une vaccination de masse. Cette approche permet de vacciner une grande quantité de personnes en un minimum de temps. [3]

Chapitre 1

Historique de la vaccination

1 Premières conceptions du vaccin

1.1 L'Antiquité

Déjà les anciens avaient noté que certaines maladies graves, interprétées comme intoxication par des miasmes ambiants, ne pouvaient se contracter à deux reprises. Ainsi par exemple, Thucydide constate à propos de la terrible épidémie de « peste » qui a ravagé Athènes en 430 avant Jésus Christ [J.-C.] [probablement une épidémie de rickettsiose] : "ceux qui en avaient échappé n'avaient plus de craintes personnelles, car on n'était pas atteint une seconde fois de façon grave ou mortelle". Dans différentes civilisations, le constat empirique de la protection conférée à des individus par des maladies aiguës ainsi que les mithridatisations ont poussé les hommes à vouloir imiter la nature en provoquant de façon artificielle des formes atténuées de certaines maladies. [4]

1.2. La variole

Dès le V^{ème} siècle, la variole est mentionnée dans les textes médicaux chinois. Il semble que l'inoculation était déjà pratiquée.

Toutefois, c'est seulement au XI^{ème} siècle que l'on retrouve la description précise de la pratique de la variolisation. En Chine, on utilisait le pus ou les squames broyées d'un patient qui étaient alors placés dans les narines d'un sujet sain. Une autre pratique consistait à faire porter par un enfant sain, pendant plusieurs jours, les sous-vêtements d'un enfant infecté.

Dès le XVI^{ème} siècle, en Inde, la variolisation était une pratique régulière chez les brahmanes. Il en était de même pour différents groupes ethniques de l'Empire Ottoman. [5]

En 1774, un éleveur nommé Benjamin Jesty, ayant lui même contracté une vaccine transmise par son troupeau atteint de variole bovine, décida d'inoculer de la vaccine à sa femme et ses enfants afin de les protéger d'une épidémie de variole. [6]

Le 14 mai 1796, Edward Jenner inocule dans la peau d'un enfant de paysan de huit ans, James Philipps, du pus de vache souffrant de la variole bovine. Un mois plus tard, il inocule au sujet immunisé contre la variole bovine du pus humain. En 1810, Jenner si constate que l'immunité conférée ne durait pas toute la vie, il n'en identifier pas la raison.

D'abord pratiquée de bras à bras, avec les dangers de contamination syphilitique que l'on peut imaginer, la vaccination se fait ensuite de l'animal à l'homme et depuis les concepts de virulence, d'atténuation et de revaccination voyaient le jour.

Ce n'est qu'en 1902 que fût promulguée en France la loi rendant la vaccination obligatoire. Grâce aux campagnes menées entre 1967 et 1977 sous l'égide de l'OMS, la variole a pu être éliminée du monde en 1977, le dernier cas sauvage étant survenu en août 1977 en Somalie. En dehors d'une contamination au laboratoire survenue l'année suivante en Angleterre, aucun cas de variole ne s'est produit depuis, faisant de cette maladie la première maladie éradiquée par la vaccination.^[7]

1.3 .Pasteur et le concept de l'atténuation

L'oeuvre de Jenner ne fût pas suivie immédiatement par la découverte de nouveaux vaccins. Il a fallu attendre près d'un siècle pour pouvoir comprendre la problématique de la vaccination, grâce à Louis Pasteur.



Ce dernier a démontré l'origine des maladies infectieuses. Il a aussi prouvé qu'il est possible de se protéger contre toute infection par l'injection de germes atténués, provoquant une maladie bénigne inapparente et permettant de développer une immunité solide et durable.^[8]

1.4. La rage

L'étape fondamentale de la vaccination humaine fût franchie , le 4 juillet 1885, quand Louis Pasteur appliqua pour la première fois, au petit Joseph Meistre, le premier traitement antirabique en post exposition. Pasteur lui fit injecter par le Dr Grancher un vaccin cultivé sur moelle de lapin, ayant déjà prouvé son efficacité chez le chien. Les inoculations se sont poursuivies avec succès, pendant dix jours.

[9]

2. Chronologie des vaccins commercialisés sur le marché mondiale

- En 1896, Wilhelm Kolle en Allemagne met au point un vaccin contre le choléra tué par la chaleur, et Haffkine, en Inde, un vaccin contre la peste.
- A la fin du XIX^{ème} siècle, on disposait de deux vaccins antiviraux vivants : vaccin antirabique et vaccin antivariolique, ainsi que trois vaccins bactériens tués pour la typhoïde, le choléra et la peste.
- En 1921, Naissance du BCG, contre la Tuberculose.
- En 1923, La mise sur le marché du vaccin contre la diphtérie par Gleeny [G.B.] et Gaston Ramon [F] et du vaccin contre la coqueluche par Thorvald Madsen [G.B.].
- En 1927, est mis sur le marché le vaccin contre le tétanos par Pierre Descombey et Gaston Ramon [F].
- En 1937, préparation du premier vaccin sur oeuf embryonné c'est le vaccin contre la fièvre jaune mis au point par Max Theilere.
- En 1949, commercialisation du vaccin antigrippal inactivé de Jonas Salk et du vaccin vivant atténué contre les oreillons par Anatol Smorodintsev.

- En 1953, Le médecin américain Jonas Salk annonce sur une radio nationale qu'il vient de découvrir un vaccin antipoliomyélique.
- En 1956, une mise au point du vaccin antipoliomyélique oral.
- En 1963, découverte du vaccin contre la Rougeole.
- En 1967, découverte du vaccin contre les Oreillons.
- À partir de 1968, sont mis au point des vaccins utilisant des fragments de capsule des bactéries de nature polysaccharidique : vaccins contre les méningites dues aux *méningocoques A et C* [Artenstein, Gotschlich 1968–1971], vaccin contre *l'Haemophilus influenzae b* [Anderson, Schneerson, 1980] contre la typhoïde dit Vi [1984] et les infections à *pneumocoque* [Austrian, 1978]. La conjugaison de ces vaccins polysaccharidiques a été une étape fondamentale pour en renforcer l'efficacité chez le très jeune enfant, tel est le cas du vaccin Hib PRP, pneumococcique et méningococcique C.
- En 1976, est utilisé pour la première fois en France le vaccin contre l'hépatite B élaboré par Philippe Maupas et Maurice R. Hillemann.
- En 1981, l'élaboration de vaccins recombinants, produits par génie génétique. Le clonage du gène de l'antigène HBs sur des levures [*Saccharomyces cerevisiae*] ou des cellules mammaliennes [ovariennes de hamster chinois] assura la fabrication en grandes quantités d'un vaccin également efficace.
- En 1992, le vaccin d'Encéphalite japonaise est mis en évidence.
- En 1994, le Labo. Pasteur/Mérieux [F.] a mis sur le marché le vaccin pentavalent DTCP et Hib [diphtérie, tétanos, coqueluche, polio et haemophilus influenzae b].
- En 1995, commercialisation du vaccin contre la Varicelle et l'hépatite A.

- En 1998, Smithkline/Beecham [USA] a mis sur le marché le premier vaccin acellulaire contre la coqueluche.
- En 1998, préparation des vaccins contre les diarrhées sévères de l'enfant causées par le *Rotavirus* et la maladie de Lyme en USA.
- En 1999/2000, amélioration des vaccins pentavalent [D, T, C acellulaire, P et Hib], hexavalent [pentavalent + hépatite B], les vaccins contre les méningites A et C conjugué et pneumo-conjugué, la varicelle + ROR, le virus respiratoire syncytial, le choléra, la typhoïde [nouveaux vaccins] et la grippe [vaccinoral].
- En 2005, Labo. Merck annonce avoir découvert un vaccin efficace à 100% contre le cancer du col de l'utérus [Gardasil].
- En 2006, Deux vaccins anti-rotavirus [contre les gastro-entérites] sont mis sur le marché en France. Essai clinique satisfaisant du vaccin Cervarix, développé par GlaxoSmithKline, contre les virus de la famille des papillomavirus [HPV] de type 16 et 18 : responsables du cancer du col de l'utérus^[10]
- En 2007, le groupe français Sanofi-Aventis annonce la fabrication et l'enregistrement du premier vaccin humain contre le virus de la grippe aviaire [H5N1].
- En 2008, le laboratoire pharmaceutique britannique GlaxoSmithKline [GSK] annonce avoir obtenu de la Commission européenne la première autorisation de commercialisation dans les 27 pays de l'Union Européenne du vaccin pré-pandémique contre la grippe aviaire [virus H5N1] : le Prépandrix.
- En 2009, mise sur le marché mondial du vaccin pandémique H1N1^[11]

Chapitre 2 :

Les types de vaccins

Il existe différentes classifications qui varient en fonction du germe ou des procédés de fabrication .La littérature n'a pas précisé une classification de référence du fait du développement continu dans le monde des vaccins .Ces progrès ciblent non seulement la composition, mais aussi la production et le mode d'administration. Ainsi, la vaccinologie moderne intègre de nouvelles connaissances en immunologie fondamentale et en microbiologie, dans les récentes technologies.

A. Vaccins classiques

La matière vaccinale, selon sa nature est classée elle-même en trois catégories : En fonction du germe, du traitement et de la taille.

1 Vaccins bactériens

Entre 1882 et 1927, seuls des vaccins bactériens ont été mis au point. Actuellement, ces vaccins font l'objet de nombreuses controverses du fait de leur efficacité relative et de la mauvaise tolérance de la plupart d'entre eux.

1.1 Vaccins bactériens vivants atténués

Les vaccins vivants atténués ont été les premiers vaccins produits. Ils créent une infection inapparente avec apparition d'anticorps neutralisants. ^[1 2]

L'atténuation du pouvoir pathogène est obtenue par passage du micro-organisme sur des cultures cellulaires dans des conditions défavorables [de température, d'espèce cellulaire] ou par voie chimique. Pour la plupart, la mise au point de vaccins antibactériens atténués s'est révélée difficile ^[13] Le BCG est le seul vaccin bactérien vivant atténué. Il est administré par intradermique, une dose est suffisante quelque soit la réponse sur les tests cutanés. ^[2']

1.2 Vaccins bactériens tués ou inactivés

Une fois les agents infectieux identifiés et isolés, on les multiplie en très grand nombre avant de les détruire chimiquement ou par la chaleur. Ces vaccins, exempts de tout problème d'innocuité [sauf liés à des réactions immunologiques inadaptées], restent de bons immunogènes capables d'induire une réponse humorale satisfaisante et protectrice^[12]

Ils ont été particulièrement utilisés lors du développement des vaccins antibactériens de première génération, constitués de bactéries entières tuées : *Salmonella typhi* pour la typhoïde, le vibron cholérique pour le choléra, *Bordetella pertussis* pour la coqueluche. [14]

1.2.1 Anatoxines

En marge, d'autres types de vaccins inactivés ont été établis, contre la diphtérie et le tétanos, à partir d'anatoxines relevant des toxines bactériennes, purifiées puis inactivées par traitement chimique ou par la chaleur. L'efficacité de ces vaccins est satisfaisante et les mécanismes de l'immunité reposent dans ce cas exclusivement sur la persistance d'anticorps neutralisants^[12]

1.2.2 Vaccins polysaccharidiques

Ce sont des vaccins particuliers bactériens à base de polysaccharides. On distingue :

1.2.2.1 Vaccins polysaccharidiques purifiés

Vaccins qualifiés d'anciennes générations, il n'y a guère plus que les vaccins anti-méningocoque A et C et le vaccin pneumococcique 23 valences qui sont utilisés sous cette forme. Ces vaccins ne protègent que pendant un temps limité et ne peuvent pas être administrés au-dessous de deux ans de vie. [15]

1.2.2.2 Vaccins polysaccharidiques conjugués.

Dans ce cas, le polysaccharide capsulaire est conjugué à une protéine dîte porteuse. Cette conjugaison transforme une réaction thymoindépendante en une réaction thymodépendante. Ce qui rend ces vaccins immunogènes dès la 6 ème semaine de vie et avec une protection augmentée dans le temps. Il s'agit du vaccin anti-haemophilus et du vaccin anti-pneumococcique^{[16][17]}

2 Les vaccins viraux

L'ère des vaccins viraux a véritablement commencé en 1949, grâce à l'élaboration de techniques de cultures tissulaires par Endres, Wellers et Robbins, permettant en même temps, la production à grande échelle des virus et donc des vaccins viraux vivants ou inactivés^[18]

2.1 Vaccins viraux vivants atténués

Les agents infectieux de souches de virus sont multipliés en laboratoire jusqu'à ce qu'ils perdent naturellement ou artificiellement, par mutation, leur caractère pathogène. Les souches obtenues sont incapables de développer entièrement la maladie qu'elles causaient auparavant, mais conservent cependant leurs antigènes et leurs capacités à induire des réponses immunitaires^[13]

Ce genre de vaccin est généralement plus efficace et son effet est plus durable que celui composé d'agents infectieux inactivés. Une seule vaccination suffit mais parfois des revaccinations sont nécessaires.^[19] Or, puisque le vaccin est constitué de micro-organismes viables, sa conservation s'avère de plus en plus difficile. Parmi les principaux vaccins vivants, on peut citer les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, la fièvre jaune, la varicelle, la tuberculose [vaccin BCG], la poliomyélite [oral], et contre le Rotavirus^[13]

2.2 Vaccins viraux inactivés

Plusieurs vaccins viraux inactivés sont actuellement commercialisés, tel que le vaccin contre la grippe, l'hépatite A, l'encéphalite japonaise, la poliomyélite [injectable] et la rage. ^[14] Ces micro-organismes tués sont reconnus par le système immunitaire comme tout autre antigène exogène et induisent par conséquent une faible activation des lymphocytes T cytotoxiques. ^[18]

2.3 Vaccins viraux en sous unités :

Répondant aussi à une volonté de renforcer la sécurité vaccinale, de nouveaux vaccins, dits sous-unitaires, ont vu le jour dans les années soixante-dix. Ces vaccins sont composés d'un nombre restreint d'antigènes, isolés et purifiés à partir du virion. Ainsi, le vaccin ne contient plus que les constituants nécessaires à l'élaboration des anticorps protecteurs. ^[20] Conjointement, l'essor de la biologie moléculaire et les techniques de recombinaison génétique ont permis de révolutionner le mode de production des vaccins produits par génie génétique. Le clonage du gène codant l'antigène HBs et son expression en levure [*Saccharomyces cerevisiae*] ou en cellules de mammifère [cellules ovariennes de hamster chinois] a permis le développement du premier vaccin sous-unitaire dit recombinant qui a remplacé définitivement les vaccins hépatite B d'origine plasmatique. D'autres vaccins ont vu le jour grâce au génie génétique exemple des vaccins contre les papillomavirus et le vaccin coquelucheux acellulaire. ^[13]

Tableau 1 : Classification des principaux vaccins actuellement disponibles. ^[15]

COMPOSITION DU VACCIN	MALADIES BACTÉRIENNES A ÉVITER	MALADIES VIRALES A ÉVITER
Vivants atténués	Tuberculose	Fièvre jaune Oreillons Rougeole Rubéole Poliomyélite
Inactivés entiers	Choléra Coqueluche	Grippe Poliomyélite Rage Encéphalite japonaise Hépatite A
Polysaccharides Protéines purifiées	Méningococcie : Pneumococcie Typhoïde Tétanos Diphthérie Coqueluche	 Hépatite B Influenzae
Conjugués (polysaccharides et protéines)	Méningite à Haemophilus influenzae type b Pneumococcie	

B .les Vaccins de nouvelles technologies

1. Le génie génétique

Les vaccins recombinants sont obtenus en cultivant des cellules dont le patrimoine génétique a été modifié. Ces cellules sont «programmées» pour fabriquer des protéines identiques à celles qui sont présentes dans le virus ou la bactérie responsable de l'infection. Cette technique est de plus en plus employée. Elle permet d'obtenir des vaccins contenant une forte concentration de protéines immunisantes [antigènes] hautement purifiées. Un autre avantage réside dans la sécurité apportée par ce mode de préparation: aucun germe infectant n'étant utilisé dans la préparation du vaccin.

[Voir annexe 0 et 1]

D'où le risque théorique d'une contamination par un vaccin mal stérilisé est nul.^[3]

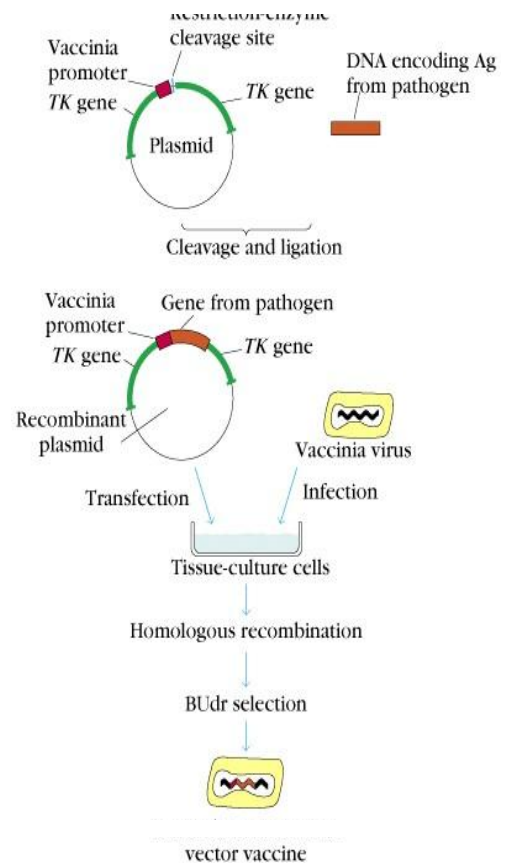
2 .Vaccins à ADN

Un concept innovateur en vaccinologie, né au début des années 1990. Il s'agit d'introduire directement par injection intramusculaire ou intradermique le gène codant pour l'antigène vaccinal cloné dans un plasmide d'ADN bactérien.^[21]

Les avantages de l'utilisation de l'ADN se résument dans la possibilité de construire des vaccins à vecteurs multiples comprenant différents gènes qui codent pour plusieurs antigènes pouvant ainsi élargir la valence vaccinale.^[22]

Plus précisément, l'antigène produit à partir du vaccin à ADN est exprimé dans des cellules transfectées et sera donc directement présenté par les molécules

Figure1:Technique de recombinaison génétique^[3]



du CMH de classe I. Les vaccins à ADN apparaissent donc comme une stratégie sûre et simple pour induire des réponses immunitaires complètes [humorales et cellulaires] et font de cette approche une alternative de choix pour l'utilisation des vaccins vivants, répondant notamment aux problèmes de réversion de la virulence des souches vaccinales atténuées et des protéines recombinantes connues par des faibles réponses cellulaires. ^[13]

3. Vecteurs vivants recombinants

La stratégie de vaccination au moyen des vecteurs vivants recombinants peut être perçue comme une optimisation de la stratégie de vaccination à ADN, grâce à l'efficacité de l'étape de pénétration du matériel génétique dans la cellule. Les séquences génétiques vaccinales sont ici véhiculées par des vecteurs bactériens ou viraux vivants non-réplicatifs. Nous nous intéresserons ici plus particulièrement à ces derniers. Ils constituent les vecteurs naturels les plus évolués pour le transfert du matériel génétique dans la cellule hôte. Ainsi, ils sont majoritairement utilisés en essais cliniques. Un vecteur viral est un virus dans lequel des gènes essentiels à la réplication virale ont été éventuellement supprimés [le virus est alors défectif pour la réplication] et remplacés par des séquences codant les antigènes d'intérêt.

De nombreux virus ont été modifiés génétiquement afin qu'ils puissent être utilisés comme vecteurs de vaccination. Parmi eux on peut citer, les adénovirus, les virus adéno-associés [AAV], les rétrovirus, le virus de la vaccine ainsi que les différents virus de la famille des Poxiviridae. ^[15]

4. Pseudo-particules virales ou « VLP »

Les VLP « virus-like particle » sont des particules vaccinales formées de protéines recombinantes sous-unitaires, capables de s'assembler en une structure particulière reproduisant fidèlement la structure des particules virales. L'assemblage particulière de ces immunogènes et l'absence de génome viral font d'eux des candidats vaccins de choix en raison de leur forte immunogénicité et de

leur haut niveau de sécurité. À ce jour, des vaccins de type VLP sont déjà commercialisés pour les infections à hépatite B et à papillomavirus humains [HPV] responsables du cancer du col de l'utérus.

De nombreux types de VLP sont maintenant développés à partir de plus de trente virus différents. ^[22]

Les gènes codant les protéines structurales sont clonés puis exprimés dans des systèmes d'expression procaryote ou eucaryote. Les VLP dérivées de virus non-enveloppés sont généralement formées des seules protéines de capsidie ayant la particularité de s'auto-assembler après expression *in vitro*.

– telles les protéines L1 de HPV-6, -11, -16, -18 produites sur levure [*Saccharomyces cerevisiae*] et incluses dans le vaccin Gardasil®. ^[23]

L'ensemble des données d'immunogénicité obtenues dans les modèles d'études expérimentaux et chez l'homme confirme le potentiel des VLP à induire des réponses immunitaires complètes et de forte intensité. Seule la production à grande échelle reste aujourd'hui une des limites majeures à l'utilisation des VLP enveloppées en vaccination humaine.

La production des pseudo-particules dérivées de virus enveloppés résulte de l'assemblage des protéines de capsidie et des glycoprotéines d'enveloppe dans un système d'expression cellulaire [de mammifère ou d'insecte]. De telles VLP sont aujourd'hui développées pour une application vaccinale contre le VIH à partir des protéines Pr55Gag et des glycoprotéines Gp160, Gp120 ou Gp41 ou pour une application vaccinale contre le VHC à partir des protéines Core et des glycoprotéines E1 E2. ^[24]

5. les plasmovLP

Les plasmovLP sont des vaccins ADN capables de former *in vivo* des VLP recombinantes véhiculant les antigènes vaccinaux. Cette stratégie vaccinale combine les avantages des vaccins ADN et VLP offrant ainsi l'avantage d'une

production simple, rapide, peu onéreuse et à grande échelle des vecteurs ADN plasmidiques tout en assurant une forte immunogénicité des antigènes exprimés, véhiculés à la surface des VLP produites in situ par les cellules transfectées. ^[25]

6 .Ciblage des antigènes vers les cellules dendritiques

La compréhension du rôle majeur joué par les cellules dendritiques dans l'induction des réponses immunitaires a fait de ces cellules un acteur clé dans le développement vaccinal. La capture et la présentation des antigènes par ces cellules sont des étapes décisives pour l'immunogénicité du vaccin. Aujourd'hui, de nombreuses stratégies cherchent à délivrer spécifiquement les antigènes aux cellules dendritiques. Pour cela, les antigènes peuvent être couplés à des anticorps reconnaissant spécifiquement les molécules de surface des cellules dendritiques ou à des toxines bactériennes ayant la capacité de se fixer sur des molécules de surface des cellules dendritiques. ^{[26] [27]}

Ces stratégies sont principalement développées en vaccination anti-infectieuse [VIH, malaria] ou anti-tumorale et sont actuellement testées en clinique humaine.

7.Vaccins cellulaires

Les vaccins cellulaires sont un nouveau type de vaccins adaptés pour la génération de réponses CTL. Ils sont constitués de cellules tumorales ou de cellules dendritiques chargées avec les antigènes tumoraux. L'utilisation de cellules tumorales inactivées, associées à un adjuvant, en vaccination anti-tumorale, est conceptuellement satisfaisante, puisque ces cellules constituent une source authentique d'antigènes tumoraux qui seront activement reconnus en présence d'adjuvant. Toujours dans le but de renforcer l'immunogénicité de ces vaccins, des modifications génétiques des cellules tumorales ont également été réalisées, leur faisant exprimer des cytokines immunostimulatrices et/ou des molécules de co-stimulation. ^[28]

C. Vaccins en cours d'étude ou à l'essai

Ils concernent :

Le tabagisme [antitabac, en phase finale d'essai sur l'homme], SRAS [vaccin chinois à l'essai], dengue [vaccin thaïlandais à l'essai], allergie aux chats [le 4 janvier 2008, l'Institut suisse de recherche sur les allergies et l'asthme, SIAF, annonce qu'un vaccin contre l'allergie aux chats a été testé avec succès sur des souris], chikungunya, sida [plusieurs vaccins à l'essai], paludisme, maladie d'Alzheimer [les malades vaccinés ont manifesté une amélioration de leurs fonctions cognitives], choléra [par génie génétique, des chercheurs américains ayant dressé la carte génétique du vibron du choléra], zona, cancers de la peau [mélanomes], du rein, de la prostate et du colon [vaccins curatifs aidant l'organisme à fabriquer des lymphocytes T], cancer du sein, certaines leucémies, hépatite C, chlamydia, herpès, cytomégalovirus, mononucléose [Virus Epstein-Barr], ulcère gastrique [Helicobacter pylori], tuberculose, peste, lèpre, caries dentaires [administré par spray], varicelle, certains diabètes, charbon [anthrax], etc. En vue d'illustrer les dernières avancées de la recherche. On décrira deux exemples de vaccins qui ont suscité l'intérêt international depuis longtemps et dont on attend les résultats impatientement. Il s'agit de :

1. vaccin contre le virus du syndrome d'immunodéficience humaine acquise [VIH]

Les premiers essais vaccinaux VIH-1 ont été conduits dès 1987 aux États-Unis et en France par l'Agence nationale de recherche contre le sida [ANRS] en 1992.

La recherche d'un vaccin contre le virus du syndrome d'immunodéficience acquise [VIH] donne souvent l'impression de piétiner. Après 15 ans de recherches actives, un seul candidat vaccin a atteint le stade de l'étude d'efficacité chez l'homme [phase III], la plupart en sont encore, au mieux, au stade d'étude de tolérance [phase I]. Cela tient à ce qu'il n'existe aucun cas documenté de guérison

naturelle de l'infection chez l'homme qui permette d'identifier avec assurance les corrélats immunitaires de la protection. ^[29] Depuis 2000, les recherches portent sur l'utilisation de stratégies vaccinales combinées dites de prime-boost associant de façon séquentielle différents vaccins candidats administrés par différentes voies. Il est important de noter qu'aucune des approches vaccinales développées jusqu'à présent ne permet de prévenir l'infection après challenge chez l'animal. Très récemment, On précise de nouvelles approches vaccinales, notamment celles visant à induire localement des réponses muqueuses neutralisantes chez l'homme. Cependant, la variabilité du virus reste un facteur supplémentaire de préoccupation. ^[30]

Au cours de l'année 2007, plus de 30 essais ont été effectués dans 26 pays. Ces vaccins visaient à induire des anticorps neutralisants dirigés principalement contre les virus de sous-type B, cependant, Il s'est rapidement avéré que les anticorps ne permettaient pas de neutraliser l'infection par le VIH-1 et cette stratégie menée jusqu'en phase III s'est confirmée inefficace en clinique. Différentes approches ont été évaluées telles que les vaccins à ADN, les vecteurs viraux ou bactériens recombinants ou encore les lipopeptides. Des vaccins multigéniques et multi-sous types ont également été développés. Cependant, l'immunogénicité de ces vaccins candidats est relativement faible ou, dans le cas des vecteurs recombinants, limitée par la préexistence ou l'apparition d'une immunité contre le vecteur utilisé. ^[31]

2. Vaccin contre le paludisme

La mise au point des vaccins contre le paludisme a connu une accélération marquée au cours des dix dernières années. Le nombre d'essais cliniques a augmenté et quelques antigènes ont été essayés en zone d'endémie. Aucun candidat vaccin n'a encore montré une efficacité suffisante et durable. Les essais ont cependant montré sans ambiguïté qu'un certain niveau d'immunité clinique

antipalustre pouvait être induit par vaccination, dans des conditions expérimentales ou sur le terrain. ^[32]

Il existe quatre principales stratégies pour développer un vaccin antipalustre, selon le stade parasitaire qui est ciblé.

2.1 Vaccins préérythrocytaires

Les vaccins contre les stades pré-érythrocytaires doivent induire des réponses immunes visant les sporozoïtes ou les schizontes hépatiques. ^[33] Aucun des candidats vaccins contre les stades pré-érythrocytaires n'a atteint l'objectif de 100 % de protection contre l'infection. L'intérêt de leur développement repose donc sur leur efficacité éventuelle pour diminuer l'incidence des accès palustres simples et des formes graves du paludisme. En mai 2009, des essais multicentriques en phase III ont commencé chez les nourrissons et les jeunes enfants en Afrique subsaharienne. ^[34]

2.2. Vaccins contre les stades sanguins asexués

Un vaccin contre les stades erythrocytaires asexués viserait soit à empêcher l'invasion des hématies et donc à contrôler les densités plasmodiales circulantes, soit à empêcher l'évolution des infections vers les formes cliniques et potentiellement graves de la maladie. La mise au point d'un tel vaccin se heurte à différents obstacles : les difficultés d'évaluation expérimentale chez l'homme, l'absence de modèle animal pertinent et l'absence de corrélat immunologique de la protection. La principale cible des vaccins contre les stades sanguins asexués est le mérozoïte. Plusieurs protéines parasitaires sont impliquées dans ce processus complexe [par exemple MSP-1]. Parmi les principaux antigènes des vaccins candidats ayant atteint le stade des essais cliniques sont MSP-1 [Merozoite Surface Protein – 1], MSP-3, AMA-1 [Apical membrane antigen –1], EBA-175 [Erythrocyte binding antigen] et GLURP [Glutamate rich protein]. Les candidats vaccins en cours d'études précliniques sont MSP-2, MSP-4, MSP-5, RAP-2 [Rhoptry-associated protein], RESA

[Ring infected erythrocyte surface antigen], SERA [Serine-repeat antigen], PfEMP-1 et une toxine GPI synthétique de *P. falciparum*.^[35]

2.3 Vaccins bloquant la transmission

Ces vaccins sont censés empêcher la maturation des gamétocytes chez le moustique. La vaccination permet de reproduire un phénomène altruiste. Elle ne viserait pas à protéger l'individu vacciné mais à limiter la transmission des parasites de l'homme au vecteur, et secondairement du vecteur à l'homme. Si la couverture ou l'efficacité vaccinale n'est pas totale, un petit nombre d'individus infectés suffirait à assurer la transmission du paludisme. De tels vaccins pourraient être utiles dans des régions de paludisme instable, où la transmission est naturellement faible, en complément d'interventions antivectorielles, ou en combinaison pour limiter la transmission de parasites échappant à la réponse immune induite par un autre vaccin antipaludique : PvS25 et PfS25 sont les vaccins candidats pour *P. vivax* et *P. falciparum* respectivement. L'efficacité de ce type de vaccin n'a encore jamais été évaluée chez des populations vivantes en zone d'endémie.^{[36] [37]}

2.4 Vaccins multistades

Les combinaisons d'antigènes issues des divers stades évolutifs du plasmodium sont préconisées pour parer à la variabilité antigénique du parasite et aux réponses HLA. Le premier vaccin multistade, le SPf66, était un peptide de synthèse associant trois antigènes de stades sanguins, dont MSP1. Cependant des études de phase III, en Afrique ont montré une inactivité quasi-totale. Des vaccins ADN multi stades sont également en développement, utilisant soit un ADN seul soit en association à une protéine recombinante comme adjuvant et à un virus recombinant comme booster.^[38] Ces vaccins multistades associent 5 antigènes ou plus préérythrocytaire et des antigènes de stade érythrocytaire. Cette association est considérée comme nécessaire pour immuniser contre un parasite aussi complexe que le Plasmodium.^[39]

Chapitre 3 :

Les Bases Immunologiques

L'immunité est la capacité à ne pas payer le « tribut » pathologique de l'infection. Les processus permettant la protection contre les infections s'intègrent dans le système immunitaire, qui différencie le «soi» du «non-soi» et assure par la suite l'intégrité de l'organisme. ^[40]

1.Principe

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

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

2.Vaccination et mémoire immunitaire

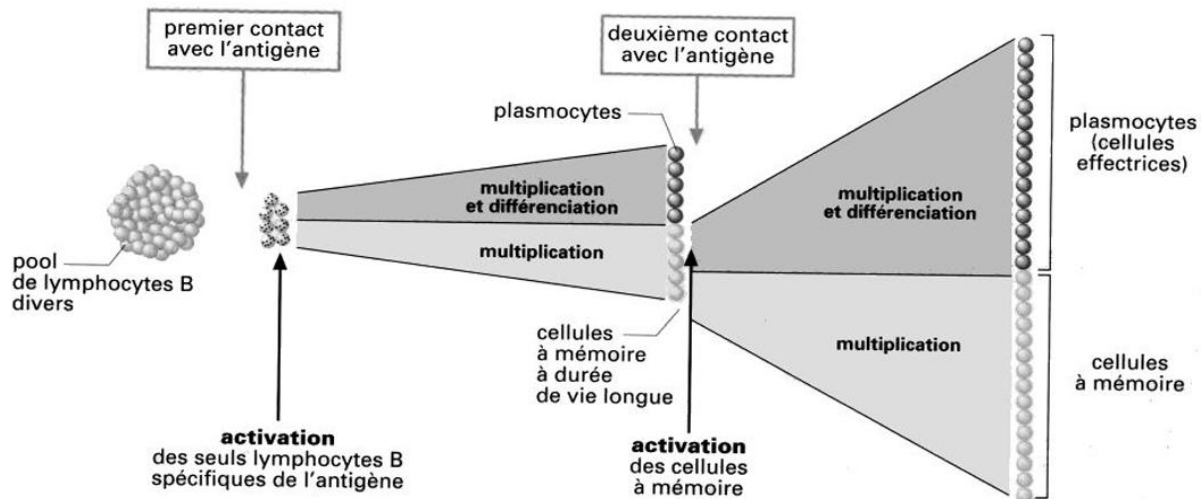
Lors d'un premier contact avec un antigène, la réponse primaire immunitaire n'est pas toujours très efficace. Lors d'un second contact avec le même antigène, la réponse devient quasi immédiate ce qui signifie que le premier contact a été mémorisé. Quels sont alors, les supports de cette mémoire immunitaire ?

Tous les lymphocytes B résultant de l'expansion clonale au cours d'une réponse primaire ne se différencient pas en plasmocytes. Un certain nombre d'entre eux devient des cellules à mémoire capables de réagir rapidement lors d'un second contact avec le même antigène. Ces cellules à mémoire sont beaucoup plus nombreuses que les lymphocytes B vierges qui leur ont donné naissance et elles ont une durée de vie très longue. Le même phénomène se produit pour les lymphocytes

T4 ayant subi la sélection clonale et probablement aussi pour les lymphocytes T8.

[41]

Figure2 : les étapes de différenciation des lymphocytes B.



3. Réponse immune

3.1 Les lymphocytes B

La mesure du titre des anticorps est le moyen le plus utilisé en pratique pour évaluer l'immunisation induite par les vaccins.

Les lymphocytes B Comportent des immunoglobulines, ou anticorps, de surface, capables de distinguer les antigènes infectieux. Après internalisation de ces antigènes, les lymphocytes B vont exprimer à leur surface un peptide antigénique associé au CMHII. Les lymphocytes Ta CD4+ reconnaissent ces structures antigéniques présentées à la surface des lymphocytes B et favorisent ainsi la sélection clonale et la différenciation de ces lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des anticorps [surtout de type IgM]. Une maturation d'affinité aboutit à la production d'IgG, d'IgA et des cellules B mémoire celles-ci permettront, à l'occasion d'un nouveau contact [vaccinal ou avec l'agent infectieux naturel], une réponse secondaire plus rapide et plus adaptée, sous forme d'IgG ou d'IgA. [42]

3.2 Les anticorps

Les vaccins stimulent la production d'anticorps protecteurs. Les anticorps ont la propriété de « reconnaître » les structures antigéniques ou les *épitopes* situés à la surface de l'agent infectieux et de s'y fixer spécifiquement par leur « site anticorps ». La neutralisation de l'effet pathogène peut s'effectuer de différentes façons :

- L'association des anticorps avec les structures de surface de l'agent pathogène ou aux toxines sécrétées par le pathogène,
- L'inhibition de la fixation et de la pénétration du pathogène dans les cellules cibles,
- L'activation du complément pour lyser les bactéries
- Suppliation par les phagocytes ou les lymphocytes afin de les rendre capables de lyser les cellules infectées. ^[4 0]

C'est ainsi que les anticorps sont produits par les plasmocytes suite à l'activation des lymphocytes B après une succession de réactions cellulaires provoquées par les stimulations antigéniques. Des anticorps de même spécificité peuvent appartenir à différentes classes ou isotypes [IgG, IgA, IgM...] selon leur cinétique et site de production, .Ils peuvent être libres dans le plasma [IgG, IgM surtout] ou dans les liquides biologiques des muqueuses [IgA essentiellement], ou même fixés à la surface de certaines cellules [lymphocytes ou cellules phagocytaires]. La quantité et la répartition des différents isotypes évoluent en fonction du délai qui suit la stimulation antigénique. Les IgM sont immédiatement présents lors de l'infection et augmentent avant les IgG et les IgA. La production des IgG et des IgA nécessite la présence de **cellules T auxiliaires**, dont la spécificité et l'affinité pour l'antigène et donc l'efficacité protectrice sont plus élevées. Les anticorps évoluent au cours de la vie : les nouveau-nés ont un registre d'anticorps relativement limité, qui s'accroît à l'occasion des contacts avec le

milieu extérieur [y compris avec la flore microbienne résidente et les viroses de l'enfance].^[43]

3.3.La réponse primaire

Il s'agit de la réponse anticorps obtenue lors de la première stimulation par l'antigène. Il s'agit généralement d'une réponse de faible intensité, peu durable [quelques semaines], apparaissant après un délai de 3-7 jours après le contact avec l'antigène, constituée principalement d'IgM.^[44]

Cette réponse est caractérisée par trois périodes :

a.La période de latence

Elle se situe entre l'injection vaccinale et l'apparition des anticorps sériques. Cette période varie [entre vingt quatre heures et deux semaines] selon le développement du système immunitaire, la nature et la dose de l'antigène utilisé.

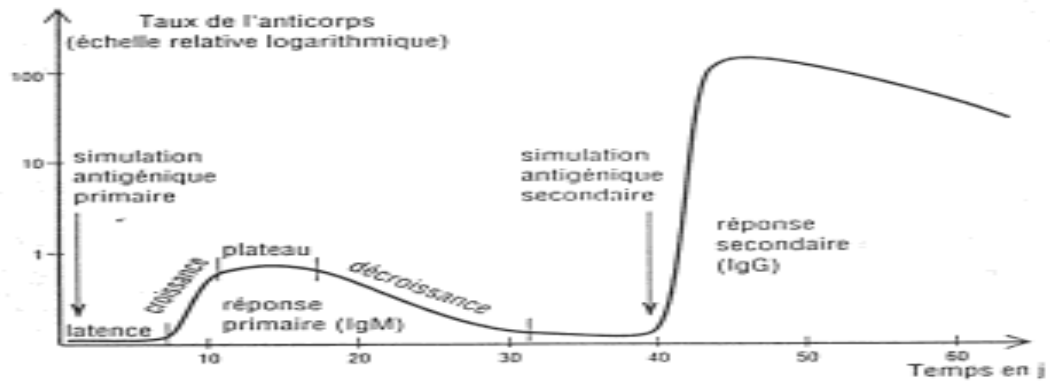
b. La période de croissance

Dès la fin de la période de latence le taux des anticorps, s'accroît de façon exponentielle .Il atteint le maximum de façon variable de quatre jours à quatre semaines. En générale, les IgM précèdent les IgG et le taux sériques reste en plateau quelques jours puis décroît rapidement.

c . La période de décroissance

Après avoir atteint le maximum, le taux des anticorps décline d'abord rapidement puis lentement. La décroissance dépend de la synthèse,de la dégradation, de la qualité et de la quantité des anticorps produits . Les IgA et les IgM décroissent plus rapidement que les IgG.

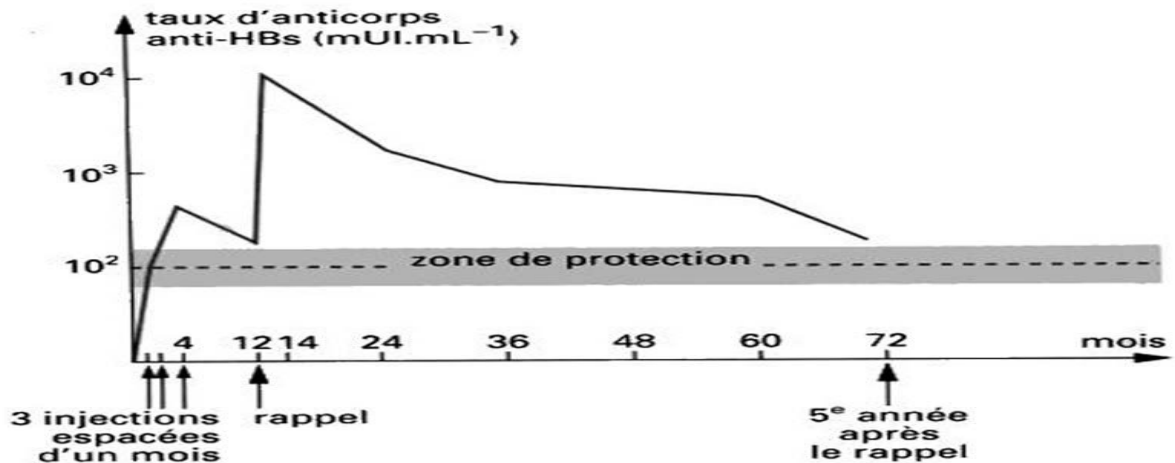
FIGURE 3 : Courbe de la cinétique des anticorps. [37]



3.4 /La réponse anamnestic

Les cellules B à mémoire sont le support de la réponse anamnestic. Le nombre des cellules B à mémoire est maximal de façon tardive [dix à quinze semaines]. Lors d'un nouveau contact avec l'agent infectieux ou avec ses antigènes, les cellules B et les cellules T à mémoire sont rapidement réactivées. Ainsi, elles participent à la réactivation de la réponse immunitaire en anticorps d'où un délai de réponse court et un titre sérique atteignant des taux très élevés : ce sont des IgG et des IgA de même spécificité, mais d'affinité d'emblée maximale et à haut pouvoir protecteur.

Figure4 : l'effet des rappels sur le taux des anticorps.



4. Les réactions cellulaires

- **Les cellules présentatrices d'antigènes** [CPA appartenant à la lignée des macrophages, cellules dendritiques] s'activent en présence de l'agent pathogène ou du vaccin. Elles captent les bactéries à développement extracellulaire et les dégradent en peptides dans leurs phagolysosomes: certaines vont se lier spécifiquement aux antigènes de classe II du complexe majeur d'histocompatibilité [CMHII]. Les CPA captent également les cellules infectées ou détruites par les virus ou les bactéries à développement intracellulaire dont les peptides constitutifs s'associent aux antigènes de classe I du CMH [CMHI].^[40]

- **Les lymphocytes T**

Les lymphocytes T contrôlent les réponses immunitaires. Chaque type de réponse est contrôlé par des lymphocytes différents. Les cellules T assurent trois fonctions principales : une fonction auxiliaire, une fonction suppressive et une fonction cytotoxique.

- ✚ **Les lymphocytes T dits auxiliaires** stimulent la réponse des autres cellules de l'immunité [ils stimulent la synthèse des anticorps par les cellules B]. Les fonctions auxiliaires sont exercées principalement par une sous-classe de cellules T auxiliaires qui expriment l'antigène de surface CD4. D'autres lymphocytes T, appelés **cellules suppressives**, jouent un rôle inhibiteur et contrôlent le niveau et la qualité de la réponse immunitaire.
- ✚ **Les cellules T cytotoxiques** ont également pour fonction de reconnaître et de détruire les cellules infectées et de stimuler la destruction des pathogènes ingérés par les phagocytes. Les

fonctions suppressives et cytotoxiques sont assurées essentiellement par les cellules T exprimant l'antigène de surface CD8. ^[45]

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

Ainsi, par la vaccination, on cherche à «avertir » l'individu. La protection se fait par une mise en place rapide des moyens spécifiques de défense [anticorps spécifiques, réactions cellulaires adaptées] afin d'anticiper sur le développement de l'infection.

5-Les caractéristiques de l'hôte

Les caractéristiques suivantes de l'hôte influencent la qualité et l'intensité de la réponse immunitaire.

5.1-L'âge

La maturité immunologique n'apparaît en principe que 6 à 8 semaines après la naissance : l'âge minimum de la plupart des vaccinations. La capacité du vaccin à induire une réponse immunitaire efficace [surtout humorale] est réduite. Cependant, les vaccins à médiation cellulaire ou mixte [BCG, vaccin contre l'hépatite B [VHB] et le Vaccin Poliomyélitique Oral [VPO]] peuvent être administrés dès la naissance. La qualité et l'intensité de la réponse immunitaire obtenue chez le nourrisson sont étroitement liées à la persistance des anticorps maternels spécifiques et à leur efficacité protectrice. D'ailleurs les calendriers de vaccination tiennent compte de ces facteurs. ^[46]

5.2-Les facteurs génétiques

Pour des raisons génétiques, il existe de bons et de mauvais répondeurs.

5.3-L'immunodéficience

L'approche de la vaccination des personnes immunodéprimées varie selon la nature du déficit immunitaire et les risques d'exposition aux différents pathogènes. Les vaccins vivants doivent en principe être évités pour les personnes infectées par le virus de l'immunodéficience humaine [VIH], si le déficit immunitaire est important [CD4 < 200 mm³].

La vaccination des adultes, contre l'hépatite B pour les personnes exposées et réceptives est possible, et celle contre les infections invasives à pneumocoques est recommandée. Pour les nourrissons infectés par le VIH, le BCG est contre-indiqué, mais la vaccination triple rougeole rubéole oreillons peut être administrée aux enfants qui n'ont pas de déficit immunitaire grave, compte tenu de l'extrême sévérité de la rougeole chez eux. Les autres vaccins [DTCPolioHib Hépatite B] peuvent être administrés, de même que le vaccin pneumococcique heptavalent conjugué et le vaccin antigrippal à partir de 6 mois. ^[47]

[48]

5.4-La malnutrition

La malnutrition protéino-calorique provoque une diminution de l'immunité à médiation cellulaire due à une involution thymique et une diminution des lymphocytes des organes lymphoïdes. En revanche, la majorité des études effectuées n'ont pas révélé des modifications apparentes de l'immunité humorale. Cet état induit une diminution de l'immunité surtout cellulaire. ^[46]

6. Mode d'action des vaccins :

L'immunité acquise est recherchée exclusivement par une sollicitation antigénique sans passer par un processus infectieux.

Le vaccin administré à un sujet va provoquer l'élaboration des protéines, les anticorps qui vont le protéger contre l'action des germes bactériens, viraux ou des toxines.

6.1 Réponses immunitaires induites par les vaccins inactivés :

Cette réponse immunitaire induite par un antigène de nature protéique [type anatoxine] .Elle est caractérisée par une réponse primaire après la première inoculation d'intensité faible avec un temps de latence d'environ une semaine. La réinoculation provoque une réponse secondaire plus rapide, plus forte et plus durable. Elle apporte donc une protection plus sûre.

6.2 Réponses immunitaires induites par les vaccins vivants :

L'inoculation doit être suivie nécessairement d'un délai d'incubation de quelques jours [une semaine environ]. L'immunité fait suite à l'infection, s'établit après un certain délai [environ 2 semaines pour les vaccins viraux et 2 mois pour le BCG].L'avantage incontestable des vaccins vivants est la simplicité du processus d'immunisation, réduit en principe à une seule inoculation sauf dans certains cas particuliers [polio oral].

6.3 Réponses immunitaires induites par les vaccins polysaccharidique:

Lors d'une infection, l'antigène polysaccharidique est en étroite connexion avec des protéines de l'agent infectieux. Les lymphocytes T CD4+ seront donc stimulés simultanément et à proximité des lymphocytes B activés par le polysaccharide.Cette activation simultanée des CD4 permet une certaine immunopoïèse. Pour les vaccins purement polysaccharidiques, ils n'ont pas d'aide des lymphocytes T CD4, ni des lymphocytes mémoires d'où l'intérêt de conjuguer le polysaccharide avec une protéine pour recruter une aide indirecte des lymphocytes T CD4 .Seuls les IgM sont mis en jeu mais pas d'autres sous-classes.

7.Facteurs intervenant dans la réponse vaccinale immunitaire

7.1. La présence ou l'absence des anticorps maternels

Les anticorps maternels sont des IgG constitués essentiellement d'anticorps antibactériens, antiviraux qui ont un rôle protecteur majeur au début de la vie. Cette période de la vie où l'enfant est le plus exposé aux stimulations antigéniques. ^[49]L'âge de la vaccination des nouveau-nés doit tenir compte de la disparition des anticorps maternels induits par les vaccins ROR et le vaccin contre la varicelle. A rapprocher des anticorps maternels, les anticorps du lait et essentiellement du colostrum qui ont été responsables de l'échec de la vaccination polyomyélitique orale. ^[50].

7.2La nature et la dose de l'antigène

La première qualité des vaccins est d'être fortement antigéniques, par ailleurs, la qualité des vaccins varie selon qu'ils soient vivants atténués ou inactivés. Mais elle dépend aussi de la structure antigénique, de la taille, de la configuration ainsi que la composition chimique et l'état physique du vaccin. ^[50]

7.3Les adjuvants

Quand l'adjuvant est administré conjointement avec un antigène. Il potentialise et module le système immunitaire, bien que cette substance n'ait pas elle-même et en soi de vertu antigénique. ^[51]

C'est Gaston Ramon qui, en 1925, « instaure le principe des substances adjuvantes et stimulantes de l'immunité, technique qui permet d'obtenir des sérums plus riches en antitoxines en joignant au vaccin une substance irritante pour les tissus ». ^{[4'] [52]} Les adjuvants agissent au niveau humoral et/ou cellulaire, avec deux modes d'action possibles [selon la molécule utilisée]: l'hydroxyde d'aluminium est un des adjuvants les plus utilisés, d'autres ont récemment été introduits ex : MF59, Aso3.

Chapitre 4

La pratique vaccinale

La gamme des vaccins s'est considérablement élargie et cela pose des problèmes en particuliers dans le rythme des vaccins, les associations et les intervalles entre les administrations, d'où la nécessité d'établir les calendriers de vaccinations afin de préciser les indications de chaque âge .

1.Le calendrier vaccinal

1.1Principe

Le calendrier vaccinal définit la politique vaccinale d'un pays .Il est en accord avec les orientations retenues par l'OMS. Si le premier objectif est d'instituer une immunité par les primovaccinations chez le nourrisson, le second objectif est d'entretenir cette immunité chez l'enfant et chez l'adulte. Il existe une nette disproportion entre l'abondance des vaccins dans les premières années de la vie et l'apparente pauvreté du calendrier pour l'adulte. La politique vaccinale repose sur un calendrier qui est en fait régi par un double statut : certains vaccins étant obligatoires, d'autres seulement recommandés. ^[41]

- **Vaccinations obligatoires**

La notion d'obligation est historique. Elle est née des situations très préoccupantes provoquées par certaines maladies qui étaient de véritables fléaux. Elles sont définies par un texte de loi sur lequel il est nécessaire que le Parlement se prononce, tant pour l'introduction d'une vaccination que pour son retrait.la vaccination antivariolique en est l'exemple le plus représentant. Les obligations vaccinales varient d'un pays à un autre, les vaccinations suivantes sont prononcées obligatoires dans plusieurs pays développés : vaccins antidiphtérique, antitétanique, antipoliomyélitique et antituberculeuse [BCG]. Il est à noter qu'au Maroc n'existe pas la notion d'obligation vaccinale.

- **Vaccinations recommandées**

Les autres vaccinations du calendrier vaccinal recommandées concernent les vaccins contre la coqueluche, *Haemophilus influenzae* type b, la rougeole, les oreillons, la rubéole [ROR] et l'hépatite B. La double notion «obligatoire/recommandé » est très difficile à expliquer tant au niveau des médecins que du public. ^[53]

1.2 Evolution du calendrier vaccinal .

Le calendrier vaccinal fixe les vaccinations en fonction de leur âge et résume les recommandations vaccinales générales et particulières. ^[54] Ces recommandations subissent des modifications en continu d'où la grande révolution des calendriers vaccinaux et ceci pour plusieurs raisons :D'abord, l'apparition de nouveaux risques infectieux transmissibles à grande échelle [sras , grippe aviaire] puis la découverte d'une étiologie infectieuse dans de nombreux cancers notamment , HBV impliqué dans l'hépatocarcinome et HPV [PAPILLOMAVIRUS HUMAIN] responsable du cancer du col de l'utérus,ce qui a ouvert des horizons insoupçonnés à la vaccination. Enfin, autres facteurs interviennent dans l'évolution ex : la mise au point de vaccins contre les maladies infectieuses non transmissibles. ^[55]

1.3 Exemples de calendriers évolués

ETATS UNIS

Tableau2 : calendrier de vaccination des enfants âgés de 0 à 6 ans. ^[56]

FIGURE 1. Recommended immunization schedule for persons aged 0 through 6 years — United States, 2009 (for those who fall behind or start late, see the catch-up schedule [Table])

Vaccine ▼	Age ►	Birth	1 month	2 months	4 months	6 months	12 months	15 months	18 months	19–23 months	2–3 years	4–6 years	
Hepatitis B ¹		HepB	HepB		<i>see footnote 1</i>		HepB						
Rotavirus ²				RV	RV	RV ²							
Diphtheria, Tetanus, Pertussis ³				DTaP	DTaP	DTaP	<i>see footnote 3</i>	DTaP				DTaP	
<i>Haemophilus influenzae</i> type b ⁴				Hib	Hib	Hib ⁴		Hib					
Pneumococcal ⁵				PCV	PCV	PCV		PCV				PPSV	
Inactivated Poliovirus				IPV	IPV		IPV					IPV	
Influenza ⁶							Influenza (Yearly)						
Measles, Mumps, Rubella ⁷							MMR		<i>see footnote 7</i>			MMR	
Varicella ⁸							Varicella		<i>see footnote 8</i>			Varicella	
Hepatitis A ⁹							HepA (2 doses)					HepA Series	
Meningococcal ¹⁰												MCV	

Range of recommended ages

Certain high-risk groups

Tableau3 : Calendrier de vaccination des enfants âgés de 7 à 18 ans. [56]

FIGURE 2. Recommended immunization schedule for persons aged 7 through 18 years — United States, 2009 (for those who fall behind or start late, see the schedule below and the catch-up schedule [Table])

Vaccine ▼	Age ►	7-10 years	11-12 years	13-18 years
Tetanus, Diphtheria, Pertussis ¹	<i>see footnote 1</i>		Tdap	Tdap
Human Papillomavirus ²	<i>see footnote 2</i>		HPV (3 doses)	HPV Series
Meningococcal ³		MCV	MCV	MCV
Influenza ⁴		Influenza (Yearly)		
Pneumococcal ⁵		PPSV		
Hepatitis A ⁶		HepA Series		
Hepatitis B ⁷		HepB Series		
Inactivated Poliovirus ⁸		IPV Series		
Measles, Mumps, Rubella ⁹		MMR Series		
Varicella ¹⁰		Varicella Series		

Range of recommended ages

Catch-up immunization

Certain high-risk groups

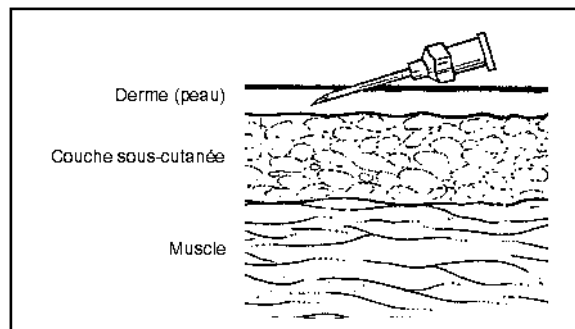
2. L'administration des vaccins

Chaque vaccin doit être administré à un endroit donné et par une voie précisée dans les dossiers d'AMM.

2.1 Les voies d'administration

La presque totalité des vaccins sont injectés par voie sous-cutanée ou intramusculaire ou intradermique.

- L'injection sous-cutanée est recommandée pour les vaccins viraux [rougeole, oreillons, rubéole, fièvre jaune...] et optionnelle pour certains vaccins polysidiques non conjugués, méningococciques et pneumococciques.
- L'injection intramusculaire est préférée par les critères d'immunogénicité [hépatite B, grippe et rage] ou de tolérance [vaccins adsorbés]. Cependant, chez les sujets thrombocytopéniques ou hémophiles ou sous anticoagulants, il est recommandé d'administrer le vaccin par voie sous-cutanée dans la mesure où l'injection intramusculaire peut provoquer des saignements. ^[57] La voie intradermique reste pratiquement réservée au BCG. Cette voie est délicate, surtout chez le nourrisson, le lieu recommandé est la face externe du bras, à l'union tiers moyen-tiers supérieur.



Jusqu'à ce jour, ces voies citées au dessus restent les plus utilisées. L'avantage de ces voies tient à un contrôle de la dose injectée. Cependant, ces vaccins injectables traditionnels n'induisent que peu d'immunité au niveau des muqueuses, qui représentent le premier site d'entrée des pathogènes dans l'organisme [via les systèmes respiratoire, intestinal et génital]. ^[13] Il est donc

important de développer de nouveaux vaccins d'utilisation simple et capables de conférer une protection étendue, muqueuse et systémique, exemple du vaccin antigrippal intranasal vivant réassorti inactivé par le froid qui a été homologué aux Etats-Unis en 2003 chez l'enfant. Deux nouveaux vaccins antirotavirus atténués vivants oraux ont été autorisés en 2006 : le vaccin antirotavirus humain monovalent [Rotarix™] et le vaccin réassorti bovin humain pentavalent [RotaTeq™].^[58] Parmi les voies d'administrations, l'injection épidermique, intradermique, transcutanée, et rectale sont aujourd'hui à l'étude.^[59]

2.2 Les sites d'injection

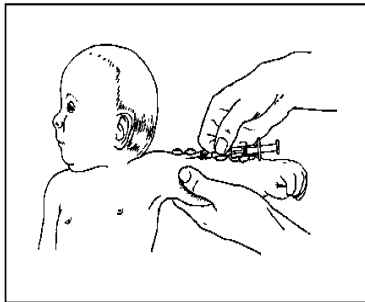
Un site d'injection est la région d'un membre où l'on peut vacciner. Il existe plusieurs sites d'injection dans un même membre, par exemple la face antérieure moyenne de l'avant-bras, le tiers moyen de la face latéropostérieure du bras, le tiers supérieur du bras, la région antérolatérale externe de la cuisse ou la région du muscle vaste externe. Tout produit immunisant doit être administré à la personne selon la voie d'administration indiquée dans le calendrier d'immunisation recommandé.^[60] L'administration intramusculaire des vaccins doit se faire en un site qui, d'une part offre des garanties optimales de résorption adéquate de l'antigène injecté, et d'autre part présente un risque aussi faible que possible d'atteinte neurologique ou vasculaire ou de lésion tissulaire. Les sites d'injection suivants sont dès lors recommandés.

- Chez les nouveau-nés, les nourrissons et les enfants de moins d'un an: la partie supérieure et antéro-latérale de la cuisse [c'est-à-dire le vaste latéral du quadriceps] ou la partie supérieure du bras [le deltoïde].
- Chez les enfants de plus d'un an, les adolescents et les adultes: la partie supérieure du bras [le deltoïde].

Lorsque plusieurs vaccins doivent être administrés au même moment, par exemple dans le cas de la vaccination des voyageurs, il est préférable de le faire en des sites distincts. ^[61]

Enfin, Il est important de bien choisir le point d'injection afin d'éviter d'injecter accidentellement le produit dans un vaisseau sanguin ou d'endommager un nerf. ^[62]

Exemples de sites d'injection



le **BCG**



le **DTC**



vaccin antirougeoleux

3- Les associations vaccinales

Les progrès réalisés dans l'élaboration de nouveaux vaccins et la nécessité de simplifier les programmes de vaccination ont conduit depuis longtemps à associer entre eux les vaccins usuels. Les associations ne sont possibles que si l'on démontre que la tolérance est aussi bonne avec les vaccins associés qu'avec les vaccins isolés. Il convient d'administrer le plus de vaccins possibles au cours d'une seule et même visite afin de diminuer le nombre de visites, compléter le calendrier de vaccination, protéger l'individu le plus vite possible et surtout limiter le nombre d'injection et de seringues utilisées. ^[63]

3.1 Principe

Schématiquement, en matière d'associations vaccinales, on distingue deux types de vaccinations :

a) Les vaccinations combinées :

les vaccins sont mélangés d'avance ou au moment de l'emploi dans la même seringue et sont inoculés en un seul point de l'organisme. Les vaccins combinés les plus utilisés sont le vaccin diphtérique-tétanique-coquelucheux, le vaccin quadruplé tétanique-diphtérique-coquelucheux- poliomyélitique injectable et le vaccin tétanique grippal.

b) Les vaccinations simultanées:

Tous les vaccins du Programme National d'Immunisation tels qu'ils sont préconisés chronologiquement dans le calendrier de vaccination sont efficaces et sécuritaires lorsqu'ils sont administrés de façon simultanée et en des points différents du corps. Par exemple, pour un enfant âgé de six semaines et plus, plusieurs associations vaccinales sont possibles:

Un enfant vu pour la première fois entre deux et onze mois peut recevoir :
BCG + DTC1 + VPO1 + HB1. ^[64]

Un enfant vu la première fois à douze mois peut recevoir: BCG + DTC1 + VPO1 + VAR + HB1.

Pour qu'une association vaccinale soit valable, elle doit être :

Efficace : la réponse immunitaire de chaque composante doit être au moins égale à celle du vaccin administré seul. ^[65]

- Inoffensive : le fait d'associer les vaccins ne doit ni intensifier les réactions vaccinales locales ou générales ni déterminer un nouveau type de réactions vaccinales.

3.2 Les associations reconnues

Les associations recommandées et reconnues dont la liste s'allonge de jour en jour. Elles permettent de renforcer l'immunité acquise au cours de la primo-vaccination ou lors des rappels, et de conférer aux enfants une protection contre la rougeole, la rubéole et les oreillons à un âge où ces maladies sont fréquentes. ^[66]

- **ROUGEOLE-RUBEOLE-OREILLONS**

Les études récentes d'associations entre le vaccin rougeoleux et rubéoleux, avec ou sans le vaccin ourlien, ont montré leur parfaite efficacité et tolérance partout dans le monde où ces associations ont été pratiquées. ^[67]

Cependant, l'association **ROUGEOLE-RUBEOLE-OREILLONS+ VARICELLE**, dans la même seringue, influence la séroconversion vis-à-vis de la varicelle, qui est nettement inférieure à celle observée lorsque le vaccin varicelle est injecté simultanément avec le vaccin triple dans deux sites de l'organisme.

Autres associations :

BCG + Fièvre jaune,

BCG + DT. Coq + Polio buccal,

DT. Coq + vaccin Hépatite B,

DT. Coq + Fièvre jaune,

DT. Coq + Rougeole + Fièvre jaune,

DT. Coq + Polio buccal + Rougeole + Fièvre jaune,

DT. Coq + Méningo A+C,

Pneumocoque + Grippe,

Rougeole + Méningo A+C,

Tétanos + Pneumocoque,

Typhim Vi + Tétanos polio,

Typhim Vi + Méningo A+C,

Choléra + Fièvre jaune. ^[15]

4-la conservation des vaccins

4.1-Principe

Les vaccins sont des produits biologiquement actifs et sont à ce titre, des produits périssables. Leur qualité peut donc être détériorée ou dénaturée par mauvais entreposage ou transport et ainsi perdre le pouvoir immunogène

attendu. La chaîne de froid désigne le maintien des vaccins à des températures non nocives [entre 0°C et + 8°C en général], durant toutes les étapes qui les séparent de leur production à leur utilisation. Les principales étapes sont le transport et l'entreposage.

Il est essentiel pour maintenir constamment la chaîne de froid au niveau recommandé, de disposer d'un système de contrôle et d'enregistrement de la température, car la stabilité des vaccins peut varier considérablement d'un vaccin à l'autre.

4.2-Le matériel de la chaîne du froid

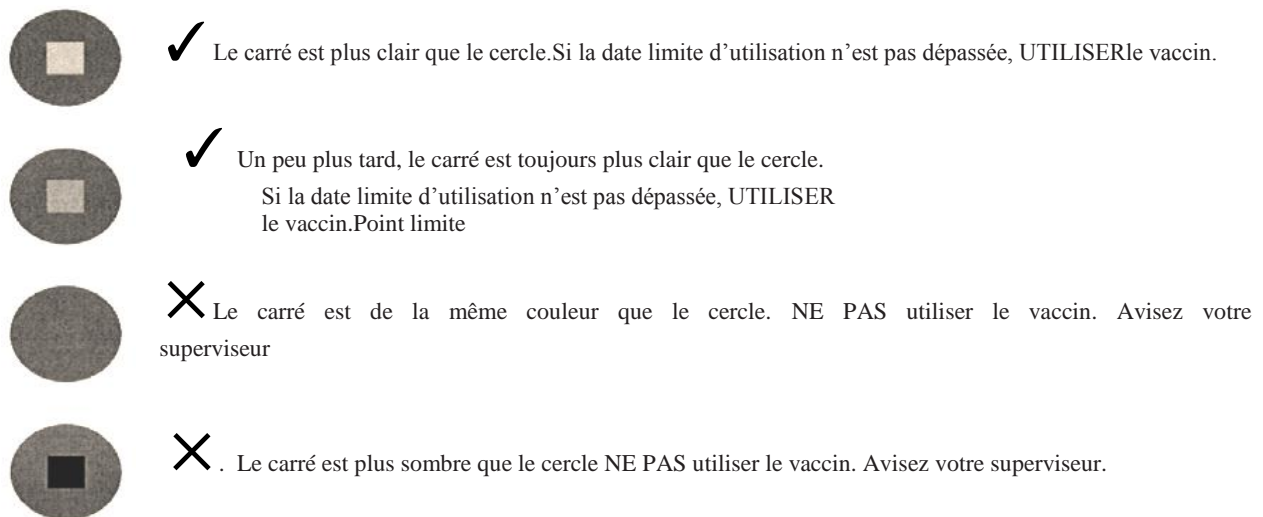
Le matériel de froid varie par sa taille et sa capacité à refroidir commençant des **chambres froides** qui servent à conserver et à stocker de grandes quantités de vaccins à l'échelon central ou régional jusqu'à **Le Porte vaccin** utilisé par les équipes de vaccination mobiles .Entre les deux appareils, il y a :

- **L'armoire frigorifique** à un volume de stockage variant entre 800 et 1000 litres et une température entre 2° et + 8°C,
- **le congélateur** d'une capacité variable entre 100 et 500 litres. Il permet d'atteindre une température de -20°C.
- **Le réfrigérateur** à température entre 2 et + 8°C. Utilisé pour la conservation des vaccins au niveau du centre de santé et du dispensaire.
[68]
- **La caisse isotherme** transportant de grandes quantités de vaccins destinées aux équipes mobiles de vaccination.
- **L'accumulateur de froid** gardant les vaccins au froid dans les caisses isothermes et dans les portes vaccins. C'est une réserve de froid dans un appareil de réfrigération. [69]

➤ **Les indicateurs de la température dans les chaînes de froid :**

Les indicateurs de la température de la chaîne de froid sont nombreux : la fiche de contrôle de la chaîne du froid, la pastille de contrôle du vaccin [PCV], le Freeze Watch™, Stop! Watch™ et l'indicateur pour les envois de vaccins DT et AT. Néanmoins, la PCV reste la plus utilisée. Une Pastille de Contrôle du Vaccin [PCV] est une étiquette contenant un matériel thermosensible, apposée sur un flacon de vaccin [VPO et HB], qui enregistre les expositions thermiques cumulées dans le temps en changeant progressivement de couleur et de façon irréversible: plus la température est élevée, plus le changement de couleur est important et rapide. En vérifiant le changement de couleur, les agents de santé peuvent savoir si un flacon a été exposé à des températures excessives et doit être jeté. En effet, les PCV permettent l'utilisation des vaccins jusqu'aux limites de leur stabilité. [70]

Figure5 : variation de la couleur de la PCV en fonction de la température.^[71]



5-les contre-indications

Les contre-indications aux vaccinations sont rares. Elles englobent toutes les situations où le sujet est incapable de produire une réponse immunitaire et de limiter la réaction vaccinale. Il en est ainsi pour les cachectiques, les immunodéprimés, les cancéreux, les sujets atteints d'hémopathie maligne, les leucémiques, les splénectomisés, les déficits immunitaires congénitaux. ^[72]

- Les vaccins vivants atténués, ne doivent pas être administrés aux personnes souffrant ou atteint du virus de l'immunodéficience humaine [VIH]. Dans le cas particulier des enfants de mère séropositive vis-à-vis du VIH, il faut observer l'enfant et suivre l'évolution des anticorps maternels transmis jusqu'à l'âge de 9 à 14 mois. Les contre-indications dépendent de l'état immunitaire, et il faut autant que possible éviter de vacciner lorsque le taux de lymphocytes CD4 est inférieur à 200/mm³ et quand la charge virale est élevée. Les vaccins vivants atténués ne sont pas administrés par les personnes souffrant d'un déficit immunitaire congénital, ni par les femmes enceintes. ^[73] Notamment le vaccin poliomyélitique oral, le vaccin rougeoleux, le vaccin rubeoleux, le vaccin contre les oreillons et le vaccin contre la fièvre jaune. Cependant, une vaccination faite au début d'une grossesse méconnue ne comporte qu'un risque théorique et ne justifie pas une interruption thérapeutique de grossesse. ^[74] Les vaccins viraux inactivés n'ont généralement pas de contre-indications en dehors de certaines maladies malignes pour le vaccin antigrippal. Les vaccins anticoquelucheux entiers ou acellulaires, ont les mêmes contre-indications, à savoir les encéphalopathies évolutives, convulsivantes.
- Certains vaccins [vaccin rougeoleux, amaril, grippal, ourlien] sont préparés sur cellules d'embryons de poulet, d'où l'allergie vraie à l'œuf peut

constituer un risque théorique. D'autres peuvent contenir des traces d'antibiotiques, d'où l'allergie connue de cet antibiotique constitue une contre-indication. Exemple du vaccin rubéoleux à traces de néomycine, et le vaccin rougeoleux à traces de néomycine et kanamycine. Seules les réactions anaphylactiques à un vaccin lors d'une injection antérieure contre-indiquent les injections suivantes du même vaccin. Chez les grands allergiques, il est souhaitable de faire un test préalable. ^[75]

Enfin, la vaccination est contre indiquée formellement dans Les néphropathie chroniques, les pyélonéphrites chroniques, la lithiase compliquées et les affections cardiovasculaire décompensés ou évolutives.

Chapitre 5 :

Indications vaccinales

Les indications vaccinales dépendent de la pathologie cible à prévenir par tel ou tel vaccin .Certains vaccins sont indiqués dans des situations particulières. D'où, il est nécessaire de définir un ordre de priorité pour la vaccination des populations. Les recommandations vaccinales sont régulièrement actualisées en fonction des résultats des études sur les différents vaccins autorisés et disponibles. ^[76] Cette récapitulation des recommandations vaccinales du calendrier français 2010 est bien précisée [voir annexes 2, 3,4] du fait que le Maroc suit dans sa politique sanitaire et notamment en matière de vaccination celle de sa conjointe française.

Partie A : Vaccins de la population générale

Au début des années 1970, cinq millions d'enfants mourraient chaque année dans le monde à la suite d'une maladie évitable par la vaccination. Le taux de couverture vaccinale des enfants était alors inférieur à 5%. C'est pourquoi l'OMS a lancé en 1974 le Programme Elargi de Vaccination [PEV] contre six maladies : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, rougeole et tuberculose. Ce programme a été effectif en 1977. Les populations cibles sont les nouveaux-nés et les nourrissons, mais aussi des enfants plus âgés, jusqu'à 3 ou 4 ans, incorporés dans des actions de rattrapage, des femmes en âge de procréer pour la prévention du tétanos néonatal, des grands enfants et des adultes pour la vaccination antitétanique tous les 10 ans. Trois autres maladies ont été incluses dans le PEV : la fièvre jaune en 1988 en zone d'endémie amarile, l'hépatite à virus B [HVB] en 1992, l'infection à *Haemophilus influenzae* type b [Hib] en 1998

En 2008, plusieurs calendriers vaccinaux ont introduit de nouveaux vaccins dont l'efficacité est indéniable et le bénéfice largement élevé du risque. Il s'agit des vaccins contre le rotavirus, le papillomavirus et le pneumocoque.

1- BCG

Le vaccin BCG est constitué par une souche vivante de *Mycobacterium bovis tuberculosis*. ^[1]La vaccination par le BCG du nourrisson et de l'enfant prévient les formes graves de la tuberculose [méningites tuberculeuses et miliaries]. Le vaccin BCG est indiqué pour la prévention de la tuberculose chez les personnes non infectées antérieurement par *M. tuberculosis* et qui présentent un risque élevé d'exposition à la maladie. ^[77]

Les nourrissons de moins de 3 mois sont vaccinés par le BCG sans test tuberculinique préalable. L'intradermoréaction [IDR] à la tuberculine préalable à la vaccination doit être réalisée à partir de l'âge de 3 mois pour éviter de vacciner un enfant qui aurait été contaminé. ^[78] Chez les enfants à risque non vaccinés, la vaccination peut être réalisée jusqu'à l'âge de 15 ans.

En France, la vaccination était obligatoire pour tout enfant entrant en collectivité jusqu'en juillet 2007 où la suspension de l'obligation de vaccination par le BCG des enfants et des adolescents a été appliquée. En revanche, la vaccination par le BCG fait encore l'objet d'une recommandation forte pour les enfants à risque élevé de tuberculose. Elle est recommandée dès la naissance. ^[79]

Selon les estimations de l'OMS, sont considérés comme enfants à risque élevé, les enfants qui répondent au moins à l'un des critères suivants :

- Enfant appartenant aux continents africain, asiatique ou aux pays d'Amérique Centrale et du Sud ou aux pays d'Europe Centrale et de l'Est y compris les pays de l'ex-URSS , Bulgarie, Estonie, Hongrie, Lettonie, Lituanie, Pologne, Portugal, Roumanie .
- Enfant né ou ayant séjourné au moins un mois d'affilée dans un des pays de forte endémie tuberculeuse ou dont au moins l'un des parents est originaire de l'un de ces pays.

- Enfant ayant des antécédents familiaux de tuberculose [collatéraux ou ascendants directs] ou dans toute situation jugée par le médecin à risque d'exposition au bacille tuberculeux.
- Enfant vivant dans des conditions de logement défavorables [habitat précaire ou surpeuplé] ou socio-économiques défavorables ou précaires [en particulier parmi les bénéficiaires de la CMU, CMUc, AME, ...].^[80]

Le BCG reste fortement recommandé pour les adultes dans les situations suivantes :

1. les individus ayant des contacts répétés avec des personnes atteintes de *tuberculosis bovis* active, non traitées ou recevant des traitements inadéquats, lorsque des mesures préventives normales ne sont pas possibles ou ont été inefficaces. ex de la Tuberculose multirésistante aux médicaments.^[77]
2. Les travailleurs de la santé [incluant les travailleurs dans les laboratoires médicaux] qui encourent un risque considérable d'exposition au bacille de la tuberculose, particulièrement au bacille résistant aux médicaments.^[81]
3. Les étudiants des professions de santé à caractère sanitaire demeurent soumis à l'obligation vaccinale par le BCG.
4. les voyageurs planifiant un séjour prolongé dans des régions où la prévalence de la tuberculose est élevée.

NB: la revaccination par le BCG en population générale et chez les professionnels exposés à la tuberculose, n'est plus indiquée.^[54]

2. Les Vaccins antipoliomyélitiques

Il existe deux types de vaccins antipoliomyélitiques qui ont été utilisés avec succès au cours des dernières années pour contrôler la poliomyélite paralytique.^[82]



Le vaccin poliomyélitique inactivé injectable [VPI] développé par Salk et mis sur le marché dans les années 1950 dans les pays en voie de développement.^[83]

Le vaccin poliomyélitique oral, vivant atténué développé par Sabin [VPO] est mis sur le marché dans les années 1960. Ce dernier est recommandé par le Programme Elargid'Immunisation [PEI] de l'Organisation Mondiale de la Santé [OMS].le VPO constitue le vaccin de choix pour éliminer la poliomyélite.^[83]

➤ VPO

La vaccination est rendue obligatoire en France en juillet 1964. L'OMS recommande d'administrer aux enfants quatre doses de VPO vivant trivalent, à la naissance et aux âges de 6, 10 et 14 semaines ou respectivement à 2, 4 et 6 mois [si la première dose de VPO n'est pas administrée à la naissance].

Il devrait y avoir un intervalle de 4 semaines entre chaque dose. En outre, la dose de la naissance [connue sous le nom de dose zéro parce qu'elle ne compte pas dans la série de primovaccination], est recommandée dans tous les pays d'endémie de la poliomyélite ainsi que dans les pays à risque élevé d'importation et de propagation ultérieure.^[84]

De plus, le fait d'administrer la première dose de VPO à un moment où les nourrissons sont encore protégés par les anticorps maternels peut, du moins théoriquement, prévenir une PPAV [poliomyélite paralytique associée à la vaccination].^[82]

➤ **VPI**

Le Vaccin antipoliomyélitique inactivé est un vaccin contenant des poliovirus hautement purifiés et inactivés, produits par cultures.^[7] Le Vaccin antipoliomyélitique inactivé est indiqué dans l'immunisation active des nourrissons, des enfants et des adultes contre la poliomyélite causée par les poliovirus de types 1, 2 et 3, tant pour la primovaccination que pour les injections de rappel. Ainsi, il est l'un des composants des vaccins pentavalents ou hexavalents recommandés pour la vaccination du nourrisson dès l'âge de 2 mois. La primovaccination comporte trois injections à un mois d'intervalle. Une dose de rappel est nécessaire un an après la troisième injection de primo vaccination. Ce rappel est recommandé à 6 ans, à 11 ans, puis entre 16 et 18ans.^[82]

Le VPI est recommandé chez ceux qui ne sont pas vaccinés et qui n'ont pas reçu la série complète de vaccinations ou dont l'historique des vaccinations est incertain.^[85]

La primo vaccination pour les adultes non vaccinés comporte deux injections à un mois d'intervalle, suivie d'une troisième dose six à douze mois. Un rappel est nécessaire tous les dix ans. Les personnes appartenant aux catégories suivantes présentent un risque élevé d'exposition au poliovirus et sont la cible de la vaccination par VPI :

1. Les voyageurs qui se rendent dans des régions où la poliomyélite est endémique.^[8]
2. Les professionnels de la santé en contact étroit avec des personnes ou des échantillons de souches sauvages ou vaccinales de poliovirus.

3. les membres de collectivités où un visiteur ou un nouveau réfugié/nouvel immigrant pourrait excréter ces virus. ^[86]
4. Les parents ou les travailleurs des services à l'enfance non immunisés dans les pays où le vaccin antipoliomyélitique oral trivalent à virus vivants atténués [VPO] est utilisé.
5. Les membres de collectivités ou de populations particulières atteints d'une maladie causée par un poliovirus sauvage. ^[87]
6. Les personnes infectées par le VIH, présentant ou non des symptômes. ^[7]

Enfin, Il est nécessaire de revoir l'état vaccinal de tous les adultes présentant un risque d'exposition au poliovirus ou ceux qui n'ont jamais été vaccinés ou qui ont reçu une immunisation incomplète ou même si l'immunisation est incertaine. ^[88]

3. Les Vaccins antidiphtériques

Les seuls vaccins disponibles en France sont des associations dont la concentration en anatoxine diphtérique varie selon l'état vaccinal et l'âge de la personne à laquelle elle est destinée. Pour les enfants, on utilise la concentration normale de 30 UI, et l'adjuvant est l'hydroxyde d'aluminium. Pour les rappels chez l'adulte, on utilise un vaccin faiblement titré, au minimum 2 UI.

Les recommandations

Cette vaccination est obligatoire dès la naissance. La primovaccination des nourrissons et des sujets de moins de 20 ans comporte 3 doses de vaccins, à partir de 2 mois à au moins 1 mois d'intervalle entre chaque dose, avec un rappel, effectué 1 an après la troisième dose. Une dose de rappel est recommandée à 6 ans, à 11 ans, puis entre 16 et 18 ans. Les adultes doivent recevoir tous les dix ans un rappel avec un vaccin contenant une dose réduite de l'anatoxine diphtérique [d], moins

concentrée que l'anatoxine utilisée chez l'enfant en raison de la survenue de réactions importantes si le sujet est déjà immunisé.^[89]

4. Les vaccins antitétaniques

Le vaccin antitétanique est produit en traitant une préparation de toxines par le formol, qui la transforme en anatoxine immunogène mais sans toxicité. Les vaccins disponibles sont monovalents ou associés.

Les recommandations

La vaccination antitétanique est obligatoire pour les enfants de moins de 18 mois. Elle est également obligatoire chez les militaires depuis 1936.^[90]

Le choix du calendrier de primovaccination ainsi que le nombre et le moment où sont administrés les rappels varient considérablement d'un pays à l'autre.

Il est souvent le reflet des considérations nationales d'ordre épidémiologique, programmatique et économique. L'idéal serait que tous les individus reçoivent au total 5 doses d'un vaccin contenant l'anatoxine tétanique au cours de l'enfance, suivies d'une sixième dose au début de l'âge adulte afin d'assurer une protection supplémentaire aux femmes en âge de procréer. Toutes les doses reçues par un individu au cours de sa vie doivent être enregistrées sur sa carte de vaccination. En cas de lésion traumatique, le vaccin tétanique est indiqué, même si les gens sont correctement vaccinés contre le tétanos. Le vaccin doit être administré si la dernière dose injectée remonte à plus de 10 ans [ou 5 ans dans le cas de lésions graves] [voir annexe5]. Le calendrier vaccinal doit être mené à son terme dans les meilleurs délais pour ceux qui n'ont pas reçu toutes les doses du calendrier de base. L'OMS recommande la vaccination des femmes enceintes ou mieux la vaccination des

femmes en âge d'avoir des enfants, en attendant que les conditions d'hygiène minimales soient assurées pour tous les accouchements. Un taux d'antitoxines maternelles élevé est nécessaire pour transmettre une protection à l'enfant nouveau-né. C'est pourquoi l'on s'attache à donner aux femmes 2 doses d'anatoxines à 1 mois d'intervalle, ce qui assurent la protection des enfants à naître dans les 3 années qui suivent, une troisième dose 6 mois au moins après les deux premières protégera les enfants à venir pour 5 ans. Une quatrième dose 1 an au moins après la troisième protégera pour 10 nouvelles années, et une cinquième dose 1 an au moins après la quatrième protégera la femme et sa progéniture pendant le reste de la vie féconde [tableau 4].^[98]

Schéma vaccinal

La primovaccination comporte 3 doses de vaccins, à partir de 2 mois d'âge et à au moins 1 mois d'intervalle entre chaque dose, suivie d'un rappel 1 an après. Une dose de rappel contenant l'anatoxine diphtérique et tétanique et le vaccin poliomyélitique est recommandé à 6 ans, à 11 ans [avec une valence coquelucheuse acellulaire], puis entre 16 et 20 ans. La primovaccination des personnes de plus de 20 ans comporte 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle, par voie intramusculaire. Une seule dose de vaccin est nécessaire 1 an après la primovaccination, puis un rappel tous les 10 ans.^[1]

5. Les Associations des vaccins antidiphtérique et antitétanique

Ces associations diffèrent selon le contexte d'où :

- La primo vaccination contre la diphtérie d'une personne déjà immunisée contre le tétanos se fera avec le dT.

- Les doses de rappel dTPolio de tous les 10 ans sont recommandées après une primovaccination **DTP**, à 3 doses et des rappels à l'âge de 16-18 mois et de 6 ans. ^[92]
- Lors d'une contre indication à la composante coqueluche du vaccin combiné DTC, la combinaison DT est recommandée. ^[93]

Actuellement, l'administration des vaccins contre le tétanos et la diphtérie se fait: selon le schéma suivant : les 2 premières doses sont données avec un intervalle de minimum 4 semaines, la troisième [6 à 12 mois après la deuxième]. ^[94]

6. Les vaccins anticoquelucheux

Les vaccins coquelucheux sont habituellement administrés sous forme combinée à d'autres valences, diphtérique, tétanique, poliomyélitique et Haemophilus influenzae type b. On distingue deux types de vaccins coquelucheux : Le vaccin coquelucheux à corps bactérien entier tué et les vaccins acellulaires composés d'antigènes purifiés du bacille de Bordet et Gengou. ^[1]

6.1 DTC

Sous la forme d'un vaccin associé, le premier vaccin anticoquelucheux à germe entier tué a fait son apparition en 1948. ^[95] La série de base consistait à administrer initialement trois doses de vaccin DTC aux nourrissons âgés de six semaines à six mois à au moins un mois d'intervalle. ^[96] En 1998, une première modification des recommandations avait conduit à supprimer le rappel de six ans et à instaurer un rappel coquelucheux systématique chez les préadolescents de 11 à 13 ans. ^[76]

Compte tenu de la persistance d'une incidence élevée des cas de coqueluche observés chez de très jeunes nourrissons contaminés par des adolescents ou de jeunes adultes. ^[97] Il est maintenant recommandé d'administrer une seule dose de

DTC, aux personnes âgées de 7 à 17 ans, quelque soit le vaccin anticoquelucheux reçu antérieurement en primovaccination. ^[98]

La vaccination contre la coqueluche est recommandée aussi chez les adultes susceptibles de devenir parents dans les mois ou les années à venir et n'ayant pas reçu de vaccination contre la coqueluche au cours des dix dernières années. A l'occasion d'une grossesse, la mise à jour des vaccinations pour les membres de l'entourage familial [le père, la fratrie, le cas échéant, l'adulte en charge de la garde du nourrisson pendant ses 6 premiers mois de vie : Stratégie du cocooning]. ^[99] La vaccination de la femme est faite dès l'accouchement, avant sa sortie de la maternité [l'allaitement ne constitue pas une contre-indication à la vaccination anticoquelucheuse]. ^[100] Actuellement, on dispose des vaccins quadrivalents destinés à l'adulte.

6.2.DTCaP

Ce vaccin doit être pratiqué en même temps que le 3ème rappel diphtérie, tétanos et poliomyélite à concentration normale [DTCaPolio]. ^[78] Cela a été possible grâce à l'apparition sur le marché de vaccins coquelucheux acellulaires inclus dans une combinaison quadrivalente [Infanrix tétra®, Tétravac acellulaire®]. ^[97]

6.3. dTCaPolio

Le vaccin dTCaPolio est recommandé à l'adulte à l'occasion du rappel décennal diphtérie tétanos polio de 26-28 ans. En complément de la stratégie dite du cocooning, pour le vaccin anticoquelucheux. ^[100] En l'absence de recul sur la tolérance à long terme chez l'adulte d'injections répétées de vaccin coquelucheux, ce vaccin n'est actuellement recommandé qu'une seule fois pour les professionnels de santé au contact des nouveau-nés et pour les parents. ^[101]

Pour les enfants qui ont échappé au rappel entre 11-13 ans, un rattrapage sera pratiqué par l'administration d'un vaccin quadrivalent dTcaPolio, à l'âge de 16-18 ans. Pour les enfants qui ont reçu, hors recommandation, un rappel

coquelucheux à l'âge de 5-6 ans, le rappel coquelucheux de 11-13 ans sera différé et un vaccin quadrivalent dTcaPolio sera proposé à l'âge de 16-18 ans .^[96]

7. Le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole ROR

Le vaccin antirougeoleux doit être indiqué à tous les nourrissons et jeunes enfants et recommandé aux adolescents et aux adultes exposés à un risque relativement plus élevé de rougeole.^[102] La vaccination à grande échelle pour lutter contre des flambées en cours n'a qu'un intérêt limité.^[76] L'âge optimal de la vaccination antirougeoleuse dépend de la situation épidémiologique locale et de considérations programmatiques.^[78]

La première dose de vaccin trivalent est recommandée à 12 mois et la deuxième dose au cours de la deuxième année, soit entre 13 et 24 mois.

Il est nécessaire de respecter un intervalle d'au moins un mois entre deux injections. Pour les nourrissons entrant en collectivité avant 12 mois, il est recommandé d'administrer à l'âge de 9 mois le vaccin contre la rougeole, les oreillons et la rubéole. Dans ce cas, la deuxième dose est recommandée entre 12 et 15 mois.^[103]

Tous les enfants, à l'âge de 24 mois, devraient avoir reçu 2 doses du vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole^[104]. En situation de cas groupés, des mesures vaccinales particulières sont ainsi recommandées aux contacts proches et en collectivité sans attendre les résultats de laboratoire. Si le vaccin monovalent contre la rougeole est utilisé entre 6 et 8 mois dans le cadre de la vaccination autour d'un cas ou de cas groupés, deux doses de vaccin trivalent seront ensuite nécessaires pour obtenir une immunité efficace. Dans tous les cas, lorsque la situation requiert 2 doses l'intervalle entre celles-ci sera de 1 mois au moins.^[76] La justification de la seconde dose est liée à la perspective d'élimination de ces maladies, et principalement à l'objectif d'élimination de la rougeole.^[105]

8. Le vaccin contre l'hépatite B

Depuis 2002, la vaccination contre l'hépatite B est une priorité à tous les nourrissons. La vaccination systématique est recommandée à tous les enfants dès l'âge de 2 mois et avant l'âge de 13 ans, en privilégiant la vaccination du nourrisson, ainsi que la vaccination des personnes à risque.^[78] Dans ce contexte, un schéma vaccinal préférentiel est recommandé en trois injections, à un intervalle d'au moins un mois entre la première et la deuxième injection, et un intervalle compris entre cinq et douze mois entre la deuxième et la troisième injection.^[76]

D'autres schémas sont adaptés à des cas particuliers, lorsque l'immunité doit être rapidement acquise [étudiants non vaccinés des filières médicales et paramédicales, départ imminent pour un séjour prolongé en zone de moyenne ou de forte endémie].^[78]

Bien que déjà ciblée par les recommandations générales, la vaccination des catégories d'enfants et d'adolescents à haut risque est à souligner :

- a.** Enfants et adolescents accueillis dans les services et institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapés.
- b.** Enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité.
- c.** Nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs : la vaccination doit être pratiquée impérativement à la naissance, selon un schéma en 3 injections.^[106]
- d.** Enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques.
- e.** Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples.
- f.** Toxicomanes utilisant des drogues parentérales.
- g.** Voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie [infra, Risques chez les voyageurs].
- h.** Personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie.
- i.** Personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang

et autres produits biologiques, soit directement [contact direct, projections], soit indirectement [manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets] [à titre indicatif et non limitatif sont concernés: les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les tatoueurs...].

j. Personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives [hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe.] .

k. Entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs [personnes vivant sous le même toit].

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

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

La pratique de rappels systématiques n'est recommandée que dans des situations particulières. ^{[107] [76]}

9. Les vaccins contre *Haemophilus influenza b*

Les vaccins conjugués anti-Hib sont introduits dans tous les programmes de vaccination systématique de l'enfant à partir de l'âge de 6 semaines, afin de prévenir les graves pathologies à Hib chez l'enfant âgé de 4 mois à 18 mois. ^[108]

Tous les nourrissons, y compris ceux qui sont nés prématurément, devraient recevoir une série primaire du vaccin conjugué contre Hib [séparé ou dans combinaison] à 2 mois d'âge. Le nombre de doses de la série primaire dépend du type de vaccin utilisé. Une première série de PRP-OMP est à deux doses alors que PRP-T [Act-HIB] exige trois doses. L'intervalle recommandé entre les doses série primaire est de 8 semaines. Les vaccins conjugués contre le Hib chez les nourrissons sont interchangeables. Une série qui comprend des vaccins de plus d'un type va entraîner un niveau d'anticorps protecteurs. Si un enfant reçoit

différentes marques de vaccin anti-Hib à 2 et 4 mois, une troisième dose de chacune des marques doit être administré à l'âge de 6 mois pour terminer la primaire série^[109].

Un rappel est recommandé à 12-15 mois, peu importe le vaccin utilisé pour les primaire série. Soit le vaccin peut être utilisé pour la dose de rappel, indépendamment de ce qui a été administré dans la première série.

Les enfants non vaccinés de 7 mois et plus ne peuvent pas exiger une série complète de trois ou quatre doses par enfant^[51]. La série complète comporte 3 injections à un mois d'intervalle à l'âge de 2, 3 et 4 mois suivie d'un rappel à 16-18 mois, est recommandée pour tous les enfants, en combinaison avec les vaccins diphtérique, tétanique, poliomyélitique et coquelucheux acellulaire± hépatite B. Un rattrapage vaccinal peut être effectué entre 6 et 12 mois et jusqu'à l'âge de 5 ans.^[76]

La vaccination des adolescents et des adultes

En général, la vaccination anti-Hib des personnes âgées de plus de 59 mois n'est pas recommandée. La majorité des enfants plus âgés sont à l'abri de l'infection à Hib. Cependant, Les enfants de plus de 59 mois et les adultes exposés à la maladie invasive à Hib doivent être vaccinés^[51], en particulier en cas d'asplénie anatomique fonctionnelle ou d'un déficit immunitaire, déficit en sous-classe IgG2, une immuno suppression de la chimiothérapie du cancer, infection par le VIH et la réception d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques.

10 .les Vaccins antipneumococciques

La vaccination antipneumococcique est recommandée par l'OMS aux personnes âgées de 60 à 65 ans et plus [pneumo23] et à toute personne à haut risque de contracter une infection pneumococcique sans tenir compte de l'âge [à l'exception des enfants de zero à deux ans].^[110]

Lors de l'introduction initiale du vaccin dans un programme de vaccination infantile, certains pays industrialisés ont adopté un calendrier comprenant l'administration de 2 doses pendant la prime enfance [par exemple, deux premières doses à 2 et 4 mois] et une troisième à l'âge de 12 à 13 mois. ^[111]

Le calendrier français 2010 a introduit le vaccin antipneumococcique à 13 valent au lieu de 7-valent. La vaccination par le vaccin pneumococcique conjugué 13-valent est recommandée, dès que possible, à l'ensemble des enfants de moins de 2 ans, en remplaçant le vaccin pneumococcique conjugué 7-valent. Le schéma vaccinal comporte 2 injections à 2 mois d'intervalles [la 1ère injection dès l'âge de 2 mois] et un rappel à l'âge de 12 mois. Durant la période de transition du vaccin pneumococcique conjugué 7-valent vers le 13-valent, les enfants âgés de moins de 2 ans ayant débuté leur vaccination avec un vaccin conjugué 7-valent, le remplacent par le vaccin conjugué 13-valent pour les doses restantes.

En cas d'un schéma complet avec le vaccin conjugué 7-valent, 1 dose de rattrapage est recommandée avec le vaccin conjugué 13-valent avant l'âge de 24 mois.

le vaccin polysidique 23-valent

La vaccination par le vaccin polysidique 23-valent est recommandée aux adultes et aux enfants de 5 ans et plus présentant une des pathologies les exposant à un risque élevé d'IIP [infection invasive pulmonaire] :

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

– personnes ayant des antécédents d’infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque,

Cette vaccination doit être proposée lors de leur admission dans des structures de soins ou d’hébergement. ^[83]

11. Les vaccins contre le papillomavirus humain[HPV]

La vaccination est recommandée chez les jeunes filles de 14 ans avant l’exposition au risque de l’infection HPV, avec un rattrapage des jeunes filles et jeunes femmes de 15 à 23 ans qui n’auraient pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l’année suivant le début de la vie sexuelle. ^[112]

Schéma vaccinal

– pour le vaccin quadrivalent, 3 injections administrées à 0, 2 et 6 mois [respectant un intervalle de 2 mois entre la 1ère et la 2ème injection, et un intervalle de 4 mois entre la 2ème et la 3ème injection].

– pour le vaccin bivalent, 3 injections administrées à 0, 1 et 6 mois, respectant un intervalle de 1 mois après la 1ère injection et de 5 mois après la 2ème injection]. ^[76]

12. La vaccination antirotavirus

Elle est indiquée dans l’immunisation active des nourissons pour la prévention des gastroentérites dues aux rotavirus. De nombreuses autorités sanitaires nationales en Amérique du Nord et en Europe recommandent l’emploi de ce vaccin chez les jeunes enfants de moins de six mois.

Il existe deux types de vaccins mis sur le marché en 2006 :

- ROTATEQ pentavalent, protégeant contre les cinq sérotypes en cause dans les gastroentérites aiguës dues à des réassortissants humains bovins.
- ROTARIX est un vaccin monovalent utilisant une forme atténuée [affaiblie] vivante du rotavirus humain utilisé par voie orale chez les bébés à partir de l’âge de six semaines. ^[6] Le schéma de vaccination varie de trois doses pour le premier et de deux doses pour le second. Les deux vaccins doivent préférentiellement

être administrés à partir de six semaines et au plus tard à l'âge de douze semaines. L'intervalle entre les doses doit être d'au moins de quatre semaines. Il est préférable que toutes les doses soient administrées avant l'âge de 20-24 semaines. ^[115]

13. La vaccination contre les infections invasives à méningocoque C [IIM C].

L'évolution du calendrier vaccinal est marquée en 2010 par l'introduction de la vaccination systématique contre les infections invasives à méningocoque C. La vaccination systématique avec une seule dose du vaccin méningococcique C conjugué est recommandée chez tous les nourrissons âgés de 12 à 24 mois.

Pour les nourrissons de moins d'un an, en contact d'un cas à méningocoque C. Le schéma devient à 2 doses à au moins 2 mois d'intervalles et un rappel au cours de la deuxième année de vie en respectant un intervalle d'au moins 6 mois après la 2ème dose. ^[76]

Partie B. Vaccination des voyageurs

Un grand nombre de maladies liées aux voyages peuvent être prévenues par la vaccination. L'une des précautions à prendre avant un voyage est de faire les rappels des vaccins prévus dans le calendrier de vaccination systématique. Dans le cas des personnes qui n'ont jamais été vaccinées, ils doivent suivre une primovaccination complète. En outre, d'autres vaccins seront recommandés au voyageur pour limiter les risques probables. Pour décider des vaccins nécessaires, il faut tenir compte des risques réels encourus par le voyageur, qui dépendent :

- des facteurs de risque individuels, notamment l'âge, les antécédents médicaux et le statut vaccinal antérieur,
- du contexte épidémiologique international,
- de la situation sanitaire et du niveau d'hygiène de la zone visitée,
- des conditions du séjour [saison et durée],
- des antécédents de réaction postvaccinale, des allergies,
- du coût.

1.les vaccins obligatoires

1.1 la vaccination antiamarile

C'est une obligation administrative pour entrer dans certains pays, il s'agit plus d'une protection de la population du pays d'accueil contre des risques infectieux venant de l'extérieur. Cette vaccination vise éviter l'importation du virus dans les pays vulnérables. La vaccination contre la fièvre jaune est exigée en vertu du Règlement sanitaire international. [Voir Annexe 6, 7, 8]

- La vaccination antiamarile est obligatoire pour la plupart des pays d'Afrique tropicale [Afrique du Sud et Madagascar exclus] et d'Amérique du Sud [sauf Argentine et Chili]. Elle est indispensable car, même dans les zones où il n'y a pas eu de cas de fièvre jaune depuis plus de 40 ans. Celle-ci peut réapparaître, par exemple à l'occasion d'une déforestation. ^[116]

- En Asie, des pays indemnes de fièvre jaune mais réceptifs [présence du vecteur et du réservoir animal] rendent obligatoire cette vaccination pour les voyageurs venant d'une zone d'endémie. ^[117]

Le vaccin de la fièvre jaune [ou vaccin amaril] est un vaccin à virus vivant atténué, disponible uniquement dans les centres agréés de vaccinations internationales. Il est indiqué à partir de l'âge de 12 mois et possible à partir de 6 mois. Elle est à faire 10 jours avant le départ et à une validité de 10 ans. ^[118]

Les contre indications de ce vaccin se limitent :

- A l'allergie à l'oeuf ou à l'un des composants du vaccin,
- Aux déficits immunitaires congénitaux ou acquis, à la suite, entre autres, d'un traitement immunosuppresseur ou immuno-modulateur. [séropositivité au VIH si le nombre des CD4 est inférieur à un seuil fonction de l'âge].

Comme il s'agit d'un vaccin vivant, celui-ci est déconseillé pendant toute la durée de la grossesse. ^{[119][120]}

1.2. Vaccination contre les infections invasives à méningocoques

La vaccination contre les infections invasives à méningocoques est recommandée chez les voyageurs se rendant dans une zone d'épidémie, ou d'endémie : [ceinture africaine subsaharienne, les zones de savane et Sahel d'Ouest en Est, et du Sénégal à l'Éthiopie de Lapeyssonie] pendant la saison de transmission [de décembre à juin], et dans des conditions de contacts étroits et prolongés avec la population locale ^[121]. Elle est recommandée également aux personnes se rendant dans cette zone pour y exercer une activité dans le secteur de la santé ou auprès des réfugiés. La vaccination n'est pas recommandée chez les autres voyageurs, y compris ceux séjournant brièvement.

L'Arabie saoudite exige la vaccination antiméningococcique pour les pèlerins qui se rendent à La Mecque ou à Médine, qu'il s'agisse du pèlerinage annuel [Hadj] ou non [Umrah]. Classiquement, les épidémies dans les zones

sahéliennes sont des épidémies à méningocoque A particulièrement importantes dans les collectivités d'enfants. ^[122] Cependant, depuis 2002 des épidémies à méningocoque W 135 associées au méningocoque A sont apparues. À l'heure actuelle, il faut conseiller le vaccin A + C à tous les enfants se rendant en période épidémique [décembre à fin avril] dans les pays de la ceinture de la méningite. Pour les voyages à destination du Burkina-Faso et du Niger, siège d'épidémies récentes à W135, il faut prescrire le vaccin A, C, Y, W 135. ^[116]

Ce vaccin polyosidique tétravalent [A, C, Y, W-135] devrait être préféré au bivalent en raison de la protection supplémentaire qu'il confère contre les groupes Y et W-135. ^[123]

Une injection doit être programmée au moins 10 jours avant le départ. Un rappel tous les 3 ans est recommandé si le risque d'exposition persiste. Certains conseillent 2 injections à 2 mois d'intervalles au cours de la 1ère année, ce qui entraînerait un taux de séroconversion acceptable. ^[124]

2. Les vaccins systématiques pour tous les voyageurs et quelle que soit la destination :

La mise à jour des vaccinations du calendrier vaccinal en vigueur, que ce soit pour les adultes ou les enfants, est la première étape de ce programme. ^[125]

– Pour les adultes : La mise à jour des vaccinations contre la diphtérie avec une dose réduite d'anatoxine, le tétanos et la poliomyélite.

– Pour les enfants : la mise à jour des vaccinations du calendrier vaccinal, mais plus précocement en cas de long séjour dans un pays d'endémie exemple du :

- BCG dès le premier mois en cas de séjour de plus d'un mois en région d'endémie tuberculeuse.
- ROR à partir de 9 mois, suivi d'une revaccination à 12-15 mois en région d'endémie en rougeole.

- Les vaccinations contre la grippe et contre le tétanos sont particulièrement recommandées pour les personnes âgées.

3. Les vaccins en fonction de la situation épidémiologique

Le plus souvent à l'occasion des voyages dans une zone intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud.

3.1. Vaccination contre l'encéphalite à tiques

Dans les zones d'endémie au printemps et en été, les voyageurs sont exposés lorsqu'ils font de la randonnée ou campent dans les zones rurales ou forestières de l'Europe centrale, orientale et du Nord [représentant les deux tiers de l'Europe, et s'étendant vers l'Est à travers la Sibérie jusqu'au Japon]. ^[126]

La vaccination ne concerne que les voyageurs à risque. Il existe deux vaccins en Europe, sous forme adulte et enfant contre toutes les variantes du virus de l'encéphalite à tiques. Le schéma vaccinal comporte deux doses de 0,5 ml à intervalle de 4 à 12 semaines. Une troisième dose est administrée 9 à 12 mois après la deuxième et confère une immunité de 3 ans. Des rappels sont nécessaires tous les 3 ans pour prolonger l'immunité si le risque persiste. En dehors des pays d'endémie, il se peut que le vaccin ne soit pas homologué et qu'une autorisation spéciale soit nécessaire. ^[123]

3.2. Vaccination contre l'Encéphalite japonaise :

La vaccination est recommandée aux voyageurs qui ont des activités en plein air [camping, randonnée, circuits à vélo, activités professionnelles en extérieur, notamment dans les endroits où les cultures sont irriguées par inondation] dans les zones rurales d'une région d'endémie pendant la saison de la transmission. Dans les pays où elle est endémique, l'encéphalite japonaise s'observe essentiellement chez l'enfant, mais elle peut frapper des voyageurs de tous âges. ^[123] La vaccination contre l'encéphalite japonaise est indiquée notamment chez des voyageurs se rendant en zone rurale endémoépidémique [du

Pakistan aux Philippines et de l’Australie à la Corée] ou aux expatriés effectuant un séjour de plusieurs mois en zones rurales pendant la saison de transmission. ^{[126] [127]}

Le Schéma vaccinal est comme suit trois injections à J0, J7, J21 ou 28, la dernière au moins dix jours avant le départ [en cas de départ imminent, un schéma accéléré J0, J7, J14 est admis]. Possible chez l’enfant à partir de 1 an [jusqu’à 3 ans : demi-dose].

4 .Les vaccins en fonction des conditions et de la durée du séjour

Pour la plupart des vaccinations faites systématiquement chez l’enfant, des doses périodiques de rappel sont nécessaires tout au long de la vie afin d’entretenir l’immunité. Dans leur pays de résidence, les adultes oublient souvent de faire des rappels, surtout si le risque d’infection est faible.

4.1. Vaccination contre l’hépatite A

La vaccination contre l’hépatite A devrait être proposée aux voyageurs de toutes les tranches d’âge et particulièrement chez les voyageurs porteurs d’une maladie chronique du foie. ^[116]

Le risque de contracter une hépatite A est plus important dans le sous-continent indien qu’en Afrique, au Moyen-Orient, en Asie du Sud-Est ou dans les pays méditerranéens. Comme pour la diarrhée du voyageur, le risque apparaît d’autant plus élevé quand le niveau d’hygiène du pays visité est plus bas que celui du pays d’origine des voyageurs. ^[126]

Le CDC d’Atlanta recommande cette vaccination pour tous les voyageurs à destination de tous les pays du sud de l’Europe. ^[128]

La vaccination contre l’hépatite A devrait être proposée aux voyageurs de toutes les tranches d’âge. En vaccinant le jeune enfant voyageur, on le protège évidemment, mais on protège l’adulte à qui il transmet la maladie et chez qui le risque d’hépatite grave est plus élevé. ^[116]

Schéma vaccinal

Une injection nécessaire au moins 15 jours avant le départ puis un rappel est préconisé 6 à 12 mois plus tard. Cette seconde dose peut être administrée jusqu'à 36 mois ou 5 ans après la première injection, selon la spécialité. Un rappel 6 mois plus tard induit une protection pour plus de 10 ans. La tolérance est bonne et il n'y a pas de contre-indication particulière. ^[117]

4.2. Vaccination contre la Typhoïde :

En effet, la vaccination contre la typhoïde est recommandée pour les voyageurs se rendant dans un pays d'endémie et notamment en cas de séjour prolongé ou dans des mauvaises conditions d'hygiène précaire. La fièvre typhoïde est une infection cosmopolite, mais endémique dans les pays les plus pauvres du fait du péril fécal. Les voyageurs les plus exposés sont les immigrés d'origine africaine, particulièrement les enfants, retournant en vacances dans les pays d'origine de leurs parents, les routards, et les touristes séjournant dans le sous-continent indien, une destination particulièrement à risque. L'acquisition de la typhoïde en Inde est un facteur de risque d'infection par des souches résistantes à l'acide nalidixique.

Le vaccin peut être administré à partir de l'âge de 2 ans. Il est administré deux semaines avant le départ, la durée de protection est de trois ans. La protection vaccinale est estimée autour de 60% chez l'immunocompétent dans des pays de haute endémie. ^[129]

4.3. Vaccination contre l'Hépatite B :

La vaccination des voyageurs contre l'hépatite B est indiquée dans les situations à haut risques ex :

- 1] la prévalence de l'infection à VHB dans le pays de destination.
- 2] l'importance du contact direct avec du sang ou des liquides biologiques ou du contact sexuel avec une personne potentiellement contaminée.

3] une durée prolongée pour les voyages professionnels.

Le vaccin peut être administré dès la naissance. La vaccination complète comporte trois doses, dont les deux premières sont généralement injectées à 1 mois d'intervalle et la troisième 1 à 12 mois plus tard.

La vaccination complète confère une protection d'au moins 15 ans et, d'après les données scientifiques dont on dispose aujourd'hui, probablement une protection à vie. Il n'est pas recommandé de faire des rappels.

Comme la période d'incubation est longue, la plupart des voyageurs seront en partie protégés contre l'infection après la deuxième dose administrée avant le départ, mais la dernière dose devra impérativement leur être administrée à leur retour. Le fabricant propose un schéma d'administration rapide pour le vaccin anti-hépatite B monovalent, comme suit : 0 jour, 1 mois, 2 mois. Une dose supplémentaire est administrée 6 à 12 mois après la première dose. Un schéma très rapide a également été proposé, comme suit : 0 jour, 7 jours et 21 jours. Une dose supplémentaire est administrée à 12 mois. ^[123]

Une association vaccinale anti-hépatite A+B doit être envisagée pour les voyageurs exposés à un double risque. Ce vaccin inactivé est administré selon le calendrier suivant : 0 jour, 1 mois, 6 mois. Un schéma rapide à 0 jour, 1 mois et 2 mois, avec une dose supplémentaire à 12 mois, et un schéma très rapide à 0 jour, 7 jours et 21 jours, avec un rappel à 12 mois. ^[130]

4.4. Vaccination contre la rage

La plupart des cas de rage rapportés dans le monde surviennent dans la péninsule indienne. Mais il existe aussi des cas dans la plupart des pays en développement, Afrique du Nord et Afrique noire. ^[131]

La vaccination contre la rage est recommandée pour les voyageurs aventureux dont le séjour est prolongé, de même en situation d'isolement dans des zones à haut risque [Asie, Afrique dont Afrique du Nord, Amérique du Sud]. ^[129]

La vaccination préventive a deux avantages :

- protéger en cas d'exposition mineure passée inaperçue [cas fréquent des enfants qui jouent avec un chien sans se faire mordre],
- Dans les expositions avérées, elle réduit de 5 à 2 le nombre d'injections à pratiquer dans la vaccination curative en cas d'exposition. La vaccination préventive consiste en 3 injections, à j0, j7 et j21 ou j28, avec un rappel 1 an plus tard. ^[123]

Elle confère une protection d'une durée de 5 ans. Mais elle ne dispense pas d'un traitement curatif. Il n'existe pas de contre-indications liées à l'âge. ^[125]

Le vaccin actuel, cultivé sur cellules Vero, est bien supporté. Le problème est celui de l'indication. Il est utile de le conseiller quand l'enfant va vivre dans une région de haute endémicité et qu'il risque d'être en contact avec des animaux enrégés. Il faut donc bien peser les indications et beaucoup de voyages ne le justifient pas. En revanche, un séjour prolongé dans des zones isolées doit le faire recommander. ^[116]

4.5. La vaccination antigrippale

Pour les voyageurs, il existe un risque de contracter la grippe pendant leurs voyages et de l'introduire dans des régions non endémiques au retour. D'où l'utilité de la vaccination qui semble intéressante à titre individuel et collectif. ^[132] Les épidémies de grippe ont été observées en particulier dans les voyages de groupes, lors du pèlerinage et lors des transports aériens et maritimes. ^[125]

Ainsi la recommandation de vaccination est forte pour tous les voyageurs de plus de 65 ans [plus de 50 ans aux États-Unis] non vaccinés depuis plus d'un an et destiné au pays épidémique en saison à risque. Aussi pour tous les voyageurs dont la durée de séjour excède six mois et ayant le terrain à des complications de la grippe : Insuffisance respiratoire chronique, asthme, affection cardiovasculaire, affection métabolique chronique dont diabète de type I, Néphropathie,

hémoglobinopathie, Immunodéficiences [sida, thérapeutiques immunosuppressives, deuxième et troisième trimestres de la grossesse]. ^[116]

Le vaccin antigrippal devrait être administré au moins trois jours avant le départ [en raison du risque de réaction locale voire générale dans les 48 heures suivant l'injection] et doit être adéquat aux souches circulantes dans l'hémisphère de destination. Mais, il arrive aussi certaines années que les virus vaccins soient identiques exemple de la souche H1N1 pandémique. En 2010, l'OMS a recommandé de faire entrer dans la composition des vaccins contre la grippe les mêmes souches dans l'hémisphère Nord et dans l'hémisphère Sud.

Schéma vaccinal

Le vaccin antigrippal ne doit pas être administré aux enfants de moins de 6 mois il est indiqué entre 6 et 36 mois, on injecte la moitié de la dose prévue pour les adultes. Pour les enfants de moins de 9 ans qui n'ont jamais été vaccinés auparavant, il est prévu deux injections administrées à au moins 1 mois d'écart. Une seule dose de vaccin suffit pour les enfants de 9 ans et plus et pour les adultes en bonne santé. ^[123]

4.6. Vaccination contre le choléra

Le choléra est une maladie particulièrement grave dans les pays tropicaux [taux de létalité proche de 10 %]. Le risque est très faible pour la plupart des voyageurs, même dans les pays où des épidémies de choléra peuvent se déclarer, à condition qu'ils prennent des précautions simples pour éviter de consommer aliments et eau potentiellement contaminés. ^[124]

Depuis la fin 1992, un nouveau type de vibron cholérique [*V. cholerae* 0139 Bengale] se répand dans toute l'Asie du Sud-Est à partir de l'Inde.

Un vaccin constitué de vibrions entiers tués de *V. cholerae* O₁, associés à la sous-unité B recombinée de l'anatoxine cholérique [WC/rBS], est commercialisé

depuis le début des années 1990. Ce vaccin tué est bien toléré chez tous les enfants de plus de 2 ans. Il confère une immunité importante de [85 à 90 %] pendant les 6 mois qui suivent la deuxième vaccination et de [50 % environ] trois ans après la vaccination. Le vaccin confère aussi une protection croisée contre *Escherichia coli* entérotoxigène [ETEC]. La vaccination de base des adultes et des enfants de plus de 6 ans consiste en 2 doses administrées par voie orale à 7 ou 14 jours d'intervalle. Pour les enfants de 2 à 5 ans, trois doses sont recommandées. Il faut éviter de boire et de manger dans l'heure qui précède et l'heure qui suit la vaccination. Si la deuxième dose est retardée de plus de 6 semaines, il faut recommencer la vaccination de base. Des rappels sont recommandés au bout de 2 ans pour les adultes et les enfants de plus de 6 ans, et tous les 6 mois pour les enfants de 2 à 5 ans. Le vaccin n'est pas homologué pour les enfants de moins de 2 ans.^[117]

Partie C : Vaccinations des prématurés

1.L' introduction

L'information reste essentielle pour lever les interrogations de nombreux parents et de certains professionnels sur la capacité du prématuré à développer une bonne réponse immunitaire face à la stimulation antigénique répétée induite par les vaccinations dans les premiers mois de vie .^[133] Chez le prématuré comme chez le nouveau-né à terme, la maturation des réponses immunitaires débute dès l'exposition aux antigènes de l'environnement. Ainsi à un âge chronologique de 2 mois l'enfant prématuré semble apte à produire les anticorps.^[134]

Cependant, les enfants nés prématurément sont particulièrement vulnérables aux risques infectieux, dont certains sont évitables par la vaccination.

Deux pratiques vaccinales empiriques étaient en vigueur dans les années 1980 pour la vaccination des enfants nés prématurément :

La première pratique consiste à retarder la vaccination en la corrigeant pour l'âge gestationnel, en attendant 2 à 3mois après le terme prévu pour donner la première dose , alors que la seconde consiste à vacciner les prématurés au moyen d'une demi-dose de Vaccin.

Des études menées ont clairement démontré que ces pratiques empiriques n'étaient ni justifiées ni optimales et que la vaccination des prématurés initiée et complétée beaucoup plus tardivement que celle des enfants nés à terme augmente le risque d'exposition à ces maladies .^[135] Par conséquent, est née la recommandation actuelle de ne plus retarder la vaccination des enfants nés prématurément et de les vacciner « au même âge chronologique que les enfants nés à terme et avec les mêmes doses de vaccin ». Les calendriers de vaccination ont évolué dans de nombreux pays Européens vers une vaccination plus précoce [début à 2 mois plutôt que 3 mois], incluant des intervalles plus courts [1 mois plutôt que 2

mois] afin d'assurer une protection vaccinale suffisamment précoce, en particulier contre la coqueluche et les infections invasives à *Haémophilus influenzae* b. ^[136]

Les données épidémiologiques et immunologiques identifient clairement les enfants nés avant la 33ème semaine ou inférieurs à 1500 g comme étant les plus exposés aux infections [à la coqueluche, aux pneumocoques, à Hib et à la rougeole]. Les vaccinations de ces enfants sont le plus souvent initiées à l'hôpital, les recommandations concernant la suite des vaccinations pouvant être incluses facilement dans les rapports de sortie.

Il est vrai que, la réponse immunitaire aux vaccins courants [diphtérique, tétanique, coquelucheux, Hib, poliomyélitique injectable] mesurée après la première dose est un peu plus faible chez le prématuré que chez le nourrisson à terme. En revanche, la réponse optimale est atteinte dès la troisième dose, alors que la normale est atteinte après le rappel. ^[137]

2. Calendrier vaccinal du prématuré

2.1. Vaccins pentavalents

Il est fondamental de protéger les prématurés le plus tôt possible contre la coqueluche. Après vaccination avec le vaccin à germes entiers, 96 % de réponses positives ont été observées. Après vaccination avec le vaccin acellulaire, les taux moyens d'anticorps sont inférieurs chez les prématurés [64 versus 99 mUI/mL d'anticorps dirigés contre la toxine pertussique], mais 93,5 % des enfants sont protégés. ^[137]

Il est également nécessaire de protéger le plus tôt possible contre [la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'*Haemophilus b*, la poliomyélite] dans la mesure où ces enfants sont capables de faire des anticorps. Ainsi, Il est logique de leur proposer dès l'âge de deux mois et avec un programme de primo vaccination à deux, trois, quatre mois un vaccin pentavalent, suivi d'un rappel entre 12 et 15 mois selon le calendrier vaccinal actuel. ^[138]

2.2. Vaccins antihépatite B

Les prématurés nés de mère AgHBs négative pesant plus de 2 000 g peuvent être vaccinés dès la naissance.

En cas de risque particulier chez les prématurés de moins de 2 000 g, ce vaccin peut être donné à l'âge d'un mois, si l'enfant est dans un état stable.

Pour les prématurés nés de mère AgHBs positive, ils doivent recevoir dans les 12 heures qui suivent la naissance le vaccin anti Hépatite B et des immunoglobulines spécifiques. Pour les moins de 2 000 g, cette injection ne sera pas comptée et l'enfant devra recevoir 3 doses additionnelles du vaccin antihépatite B, [la deuxième dose à l'âge d'un mois, la troisième un à deux mois plus tard , la quatrième et la cinquième à douze mois après la troisième]. ^[1 39]

Cependant, pour les enfants prématurés dont le statut AgHBs est inconnu, ils doivent recevoir un vaccin monovalent anti Hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance. Les enfants pesant moins de 2 000 g recevront par ailleurs des immunoglobulines spécifiques. ^[9] [voir Annexe 9]

2.3. Vaccin hexavalent

La mise à disposition de vaccins hexavalents devrait permettre de remplacer l'association pentavalent et vaccin hépatite B en deux points séparés et de n'effectuer qu'une seule injection à partir de l'âge de deux mois conformément au calendrier vaccinal habituel. Dans ce cas, il est recommandé de faire un hexavalent à deux mois, un pentavalent à trois mois, un hexavalent à quatre mois et un hexavalent à 16-18 mois lors du premier rappel. ^[138]

2.4. Vaccin heptavalent conjugué antipneumococcique

Compte tenu du risque accru des prématurés de faire une infection invasive à pneumocoque, il est nécessaire de les vacciner à partir de l'âge de deux mois. La

vaccination par le vaccin conjugué heptavalent est indiquée en trois injections à un mois d'intervalle et un rappel entre 12 et 15 mois. ^[140]

2.5. Vaccin antigrippal

Tous les enfants d'âge inférieur à 2 ans sont maintenant considérés comme des cas à haut risque de morbidité et de mortalité importante, dues à l'influenzae et devraient être immunisés dès l'âge de 6 mois, y compris les bébés prématurés. ^[141]

Le vaccin antigrippal est recommandé pour tous les prématurés atteints d'une maladie respiratoire chronique [dysplasie bronchopulmonaire] à partir de l'âge de six mois puis tous les ans en automne. La vaccination comporte lors de la première vaccination deux injections d'une demi-dose de vaccin à un mois d'intervalle puis une seule demi-dose les années suivantes jusqu'à l'âge de 5 ans. Il est par ailleurs très important de vacciner l'entourage de ces enfants pour prévenir leur contamination. ^{[142] [143]}

2.6. BCG

Le BCG peut être effectué dès la naissance chez les prématurés de 32 à 36 semaines d'âge. Chez les prématurés d'âge inférieur, le BCG sera administré à une semaine de vie, si le risque d'exposition à l'infection tuberculeuse est élevé, si non vaut mieux attendre trois ou six mois pour vacciner. ^[144]

Tableau4 : Calendrier vaccinal du prématuré ^[144]

Vaccin	Age d'administration
Pentavalents	2, 3, 4 mois
Hexavant	2, 3,4, 15-18 mois
<p>Hépatite B</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouveau-né mère HBS- <p>- 2 mois, 3 mois, 5 à 12 mois après dose 2.</p> <p>- ou dès que P > 2 kg avec le même espacement entre les doses.</p> <p>-0, 1, 6-12 mois</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nouveau-né mère HBS+ <p>- si < 2 kg : 0, 1, 2, 6- 12 mois</p>	
Vaccin antipneumococcique conjugué	2, 3, 4, 12 - 15 mois
Grippe	6 mois
BCG :	différer si le risque n'est pas majeur
Rougeole-Oreillons-Rubéole :	12 mois sauf si collectivité: 9 mois

Recommandations de vaccination de l'entourage des enfants nés prématurément.

La protection des enfants prématurés pendant leur premier mois de vie repose en grande partie sur la vaccination de l'entourage des enfants nés avant 33 semaines ou d'un poids de naissance inférieur à 1500 g. Cette mesure préventive [appelée stratégie de cocooning] concerne les maladies suivantes :

- La Coqueluche : la mise à jour de l'immunité vaccinale de la fratrie de moins de 16 ans. Eventuellement un rappel vaccinal pour les parents [en cours d'évaluation]
- L'infection à Hib : la mise à jour [rattrapage] de l'immunité vaccinale de la fratrie de moins de 5 ans.
- L'infection aux Pneumocoques : la mise à jour [rattrapage] de l'immunité vaccinale de la fratrie de moins de 2 ans.
- La Grippe : la vaccination de l'entourage familial, les professionnels de santé, le personnel de crèche pendant les deux premiers hivers des enfants nés prématurément.
- La Rougeole : la mise à jour [rattrapage] de l'immunité de tout l'entourage familial.
- La Varicelle : la mise à jour [rattrapage] de l'immunité de tout l'entourage familial des contagés.^[136]

Partie D : VACCINATION et IMMUNODEPRESSION

L'approche de la vaccination des personnes immunodéprimées est conditionnée par la nature et l'intensité de l'immunodépression, qui sous-tend la fréquence du risque infectieux et sa gravité. ^[1]

En général, les personnes immunodéprimées, ou dont le statut immunitaire est douteux, ne doivent pas recevoir de vaccins vivants, viraux ou bactériens. Les vaccins inactivés et les immunoglobulines ne doivent être administrés que lorsqu'ils sont nécessaires. ^[145]

1. Les Maladies auto-immunes

De très nombreuses affections entrent dans le champ des maladies auto-immunes: lupus érythémateux, arthrite rhumatoïde, anémie hémolytique, purpura thrombopénique, myasthénie, thyroïdite, mais aussi diabète de type 1, sclérose en plaques, syndrome de Guillain –barré . ^[146]

Troubles spléniques

L'asplénie et l'hyposplénie peuvent être congénitales, chirurgicales ou fonctionnelles. Aucun vaccin n'est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hyposplénie fonctionnelle ou anatomique, on peut leur administrer le vaccin contre l'influenzae et tous les vaccins systématiquement recommandés. Dans le cas d'une splénectomie d'urgence, les vaccins devraient être administrés 2 semaines après l'opération. Les vaccins suivants sont recommandés pour les personnes souffrant d'hyposplénie et d'asplénie.

Vaccin contre le méningocoque :

- Les enfants d'âge de moins de 2 ans atteints d'asplénie ou d'hyposplénie devraient recevoir le Men-C-C tel puis le vaccin

quadrivalent Men-P-ACYW à l'âge de 2 ans et au moins 2 semaines après le Men-C-C.

- Les enfants d'âge plus de 2 ans et les adultes devraient recevoir le Men-C-C et le Men-P-ACYW.
- Une dose de rappel de Men-P-ACYW est recommandée tous les 2 à 5 ans, selon l'âge au moment de l'immunisation. .

Vaccin contre le pneumocoque :

Le Pneu-C-7 est recommandé systématiquement aux nourrissons d'âge entre 23 mois à 59 mois. Ils devraient recevoir le Pneu-P-23 à l'âge de 2 ans et plus de 8 semaines après la dernière dose du Pneu-C-7. Une seule dose de rappel du Pneu-P-23 est recommandée après 5 ans chez les personnes qui étaient âgées de plus de 10 ans et après un intervalle de 3 ans.

Vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b :

L'administration de la série primaire appropriée pour l'âge du vaccin conjugué contre Hib devrait être menée à terme dans le cas de tous les enfants d'âge supérieur à 5 ans souffrant d'asplénie. ^[147]

2- Patients immunodéprimés

Globalement, en cas d'immunodépression congénitale ou acquise, les vaccins inactivés n'exposent pas à des risques particuliers, mais les vaccins vivants sont en principe contre indiqués.

-La vaccination par certains vaccins vivants [rougeole, varicelle...] est cependant possible dans certains cas, en fonction de la maladie sous-jacente, du degré d'immunosuppression, et du risque de la maladie qui doit être évalué avec

l'équipe d'immuno-hématologie.

-Pour les vaccins inactivés, il faut penser à contrôler les sérologies post vaccinales. Par ailleurs, il faut tenir compte des éventuels traitements reçus [immunoglobulines corticoïdes, immunosuppresseurs].^[148]

2.1. Déficiets immunitaires congénitaux

Les déficits immunitaires congénitaux sont l'appanage de spécialistes. Il s'agit d'un groupe d'affections diverses qui inclut les anomalies de production d'anticorps [ex : agammaglobulinémie, déficits en isotypes, en anticorps de la sous-classe des IgG ou déficit immunitaire commun variable]. Bien que les anomalies et les profils de réceptivité varient grandement, la stratégie d'immunisation est assez similaire pour toutes ces personnes.^[147] Le programme vaccinal ne peut être défini qu'avec l'équipe ayant en charge le patient. S'il est possible d'utiliser des vaccins très immunogènes tels que les vaccins diphtérique et tétanique, il est formellement contre-indiqué d'utiliser des vaccins vivants, en particulier le vaccin amaril.^[149]

2.2. Déficiets immunitaires secondaires

Une vaccination de rappel ne peut être réalisée chez une personne en déficit immunitaire secondaire à une thérapeutique que si et seulement si la primovaccination a été faite avant l'état d'immuno-suppression. D'ailleurs, il n'est pas forcément nécessaire de reprendre l'ensemble des vaccinations, dans le doute, il est habituel d'attendre un délai de trois mois après l'arrêt de toute chimiothérapie avant de pratiquer un rappel.^[145]

2.3. Traitement immunosuppresseur

Le traitement immunosuppresseur au long cours [exemple des stéroïdes administrés sur une longue période, la chimiothérapie anticancéreuse, la radiothérapie/azathioprine, la cyclosporine, le cyclophosphamide/infliximab] est utilisé dans les cas de transplantation d'organe et d'un éventail croissant de maladies

inflammatoires et infectieuses chroniques [exemple des maladies inflammatoires de l'intestin, le psoriasis, le lupus érythémateux aigu disséminé].^[147]

Aucun vaccin inactivé n'est contre-indiqué chez ces sujets .Il faut veiller particulièrement à mener à terme les vaccinations prévues pour les enfants. Idéalement, tous les vaccins ou doses de rappel appropriées devraient être administrées à ces personnes au moins 14 jours en avant du début du traitement. Si cette mesure est risquée, il faudra attendre au moins 3 mois après l'arrêt du traitement immunosuppresseur avant d'administrer des vaccins inactivés et des composants vaccinaux. ^[148] Si le traitement immunosuppresseur ne peut être interrompu, les vaccins inactivés ou les composants vaccinaux devraient être administrés lorsque le traitement est à son plus bas niveau. Les vaccins vivants sont en général contre-indiqués.

Corticothérapie

Ces traitements peuvent causer une immunosuppression variable selon la dose et la durée du traitement et même selon son mode d'administration.^[149] De fortes doses de stéroïdes à action générale [une dose de prednisone ≥ 2 mg/kg par jour ou ≥ 20 mg par jour pendant ≥ 14 jours] peuvent inhiber les réponses immunitaires induites par un vaccin .Une période d'au moins 1 mois devrait s'écouler entre la prise des doses élevées des stéroïdes et l'administration des vaccins inactivés ou des composants vaccinaux.

En dépit des incertitudes, l'attitude suivante peut être proposée chez les enfants traités par les corticoïdes pour une maladie non immunodéficiente. ^[150]

– Les enfants recevant des doses faibles ou modérées [< 2 mg/kg par jour ou < 20 mg/jour si leur poids est supérieur à 10 kg], quotidiennement ou un jour sur deux, peuvent recevoir les vaccins viraux vivants.

– Les enfants recevant des doses ≥ 2 mg/kg par jour de prédnisone, ou équivalent à un total ≥ 20 mg/jour pour un enfant de plus de 10 kg, pendant moins de quatorze jours, peuvent recevoir les vaccins viraux vivants.

– Les enfants recevant des doses ≥ 2 mg/kg par jour de prédnisone, ou équivalent à un total ≥ 20 mg/jour pour un enfant de plus de 10 kg ou un adulte, pendant plus de quatorze jours, ne doivent pas recevoir de vaccins viraux vivants avant au moins un mois après la fin du traitement.^[151]

-Chez les enfants ayant une maladie responsable d'immunodépression et recevant au même temps une corticothérapie, il n'est pas recommandé de leur administrer les vaccins. Cependant, une discussion au cas par cas avec évaluation du rapport bénéfices/risques individuel est indiquée.^[148]

Chimiothérapie

Il n'existe pas de consensus sur la vaccination après chimiothérapie.

Les principes en sont les suivants:

-Si l'enfant n'a pas été vacciné avant sa maladie, il faudra le vacciner après arrêt de sa chimiothérapie. Le délai varie en fonction du vaccin et du type de la chimiothérapie.

-Si l'enfant a été partiellement ou totalement vacciné, il est nécessaire de faire un dosage des anticorps vaccinaux de façon à adapter le nombre d'injections pour assurer sa protection.^[152]

La chimiothérapie conventionnelle :

Un délai de 3 mois après l'arrêt du traitement est à respecter pour vacciner contre la diphtérie, le tétanos, la polio, la coqueluche, le pneumocoque chez l'enfant de moins de 2 ans. Les vaccinations anti-*Haemophilus B* et anti pneumocoques doivent être ajoutées chez les enfants de moins de 5 ans. Un délai de 6 mois après l'arrêt du traitement est nécessaire pour les vaccins à virus vivant [ROR, chez les sujets séronégatifs].^[148]

2.4. Personnes infectés par le VIH

a. Enfants nés de mères séropositives pour l'infection VIH

A la naissance [avant le diagnostic d'infection ou non chez l'enfant], tous les vaccins sont possibles, sauf le BCG. Si le diagnostic n'est pas confirmé, l'enfant devrait suivre un calendrier vaccinal normal. Si le diagnostic d'infection à VIH est confirmé, les vaccins inactivés ne seront pas contre-indiqués. Mais les vaccins viraux vivants ne seront autorisés qu'en cas d'absence de déficit ou en cas de déficit modéré.^[149]

Toutefois, l'administration des vaccins vivants devient de plus en plus dangereuse. La vaccination précoce est non seulement plus sûre, mais aussi plus efficace dans les cas de déficit du au VIH. D'ailleurs, un consensus a été établi concernant les valeurs limites à l'intérieur desquelles certains vaccins vivants peuvent être administrés.^[147]

b. Adultes infectés par le VIH

Les personnes infectées par le VIH présentent une sensibilité accrue à certaines infections [pneumocoque]. Elles sont également à risque plus élevé aux complications de d'autres infections [virus de l'hépatite B, papillomavirus] d'où la

nécessité d'une protection vaccinale contre ces maladies. Pour la majorité des autres maladies, le risque est identique à celui encouru par la population générale. Cependant, certains éléments doivent être pris en compte :

- La réponse immunitaire est moins bonne que celle des personnes non infectées, en particulier lorsque le taux de CD4 est inférieur à 500/mm³ et à fortiori à 200/mm³.
- La durée de la protection peut être plus courte que dans la population générale.
- La majorité des vaccins peuvent induire une augmentation transitoire de la charge virale, qui semble sans conséquence clinique péjorative.
- Les vaccins vivants atténués sont en principe contre-indiqués, comme dans toutes les situations de déficit de l'immunité cellulaire. ^[149] [Voir Annexe10]

2.5. Les personnes greffées de moelle osseuse

De nombreux facteurs sont susceptibles d'affecter l'immunité vis-à-vis des maladies à prévention vaccinale après greffe de la moelle osseuse : l'immunité du donneur, les types de transplantation, les intervalles entre la transplantation et le traitement immunosuppresseur; la maladie du greffon contre l'hôte.etc ...

La plupart des transplantés acquièrent l'immunité du donneur, mais on constate parfois une perte de cette immunité en vérifiant la sérologie. ^[150] Les personnes qui ont reçu des cellules souches hématopoïétiques courent un plus grand risque à souffrir de certaines maladies évitables par la vaccination [ex : les infections à pneumocoque et à Hib]. D'où les recommandations relatives à l'immunisation après une greffe :

- Théoriquement, les vaccins inactivés et les vaccins sous-unitaires peuvent être utilisés chez les receveurs de moelle. Cependant, un délai de 12mois est

à respecter après la greffe, d'où la nécessité, en cas de blessure, de proposer des immunoglobulines antitétaniques.

- Les données sur la vaccination contre les infections invasives à *Haemophilus influenzae* de type B et *Streptococcus pneumoniae* sont limitées mais le délai après la transplantation ne doit pas être inférieur à 12 mois, parfois même 2ans .Le nombre de doses préconisées est d'au mois moins trois: à 12,14 et 24mois après la greffe.
- Seul le vaccin antipoliomyélitique injectable [vaccin tué] peut être utilisé, non seulement chez le receveur mais aussi dans son entourage, selon le même schéma:12,14et 24mois.
- si le receveur est jugé immunocompétent après un délai de deux ans, le vaccin trivalent contre la rougeole, la rubéole et les oreillons peut être indiqué.
- La vaccination contre la grippe par un vaccin inactivé n'est pas efficace avant une durée de 7mois après la greffe, mais, il est préféré de l'administrer une année après, en raison du risque que représente la grippe pour ces enfants. Seuls les vaccins antigrippaux inactivés peuvent être administrés.^[147]
- La vaccination contre l'hépatite B n'est pas correctement évaluée chez le greffé, mais sur la base de la réponse à d'autres antigènes protéiques , l'administration de 3 doses de vaccins au 12,13,14 et au24ème mois après la greffe, suivie d'une évaluation des anticorps anti-HBs, parait raisonnable. Des doses additionnelles [pas plus de 3] peuvent être nécessaires chez les non-répondeurs. [Voir Annexe 11]
- La vaccination contre l'hépatite A doit être envisagée pour les personnes ayant une hépatite chronique ou une maladie du greffon contre l'hôte chronique et pour les personnes originaires des pays endémiques.^[148]

2.6. Les personnes greffées d'organe solide

les enfants et adolescents candidats à la greffe doivent être vaccinés avant l'intervention. Les vaccins vivants sont contre-indiqués aussi longtemps que dure le traitement immunosuppresseur. Les enfants de plus de 12 mois sont candidats à une greffe et doivent avoir un test sérologique de rougeole, rubéole, oreillons et varicelle avant la greffe et une vaccination en cas de négativité. Un an après la greffe, il faut à nouveau contrôler les anticorps.

Les vaccins inactivés ou sous-unitaires [diphtérie, tétanos, coquelucheux acellulaire, Hib, hépatites A et B, pneumococcique conjugué] ne posent pas de problèmes particuliers chez l'enfant greffé. Ils sont pratiqués au moins 6 mois après la greffe. ^[150] [\[Voir Annexe 12\]](#)

Partie E : La vaccination et médecine du travail

Le problème des vaccinations obligatoires en médecine du travail apparaît simple : des textes précis codifient les obligations vaccinales, les recommandations, les modes de réalisation, les catégories du personnel assujetties ainsi que les pénalités en cas d'infractions aux règlements sanitaires.

Dès 1965, le conseil supérieur de la médecine du travail et de la main-d'œuvre avait été saisi du problème et avait formulé le vœu suivant :

"Considérant qu'un certain nombre de vaccinations ont essentiellement pour but la protection contre un risque de contagion lié à l'exercice de la profession certaines étant même exigées comme condition d'aptitude à différents postes de travail] ".^[1]

Le rôle du médecin du travail est exclusivement préventif, il consiste à éviter toute altération de la santé des travailleurs du fait de leur travail. Son rôle est d'apprécier individuellement le risque et de recommander les vaccinations nécessaires. Par conséquent, ne relèvent de la compétence du médecin du travail que les vaccinations liées à l'exercice de la profession. Seul le médecin du travail qui a l'habilité de décider entre les vaccinations obligatoires telles que le BCG, les vaccins contre la typhoïde, la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite et l'hépatite B, et les autres vaccinations. [\[Voir Annexe 13\]](#)

Avant chaque injection, le médecin du travail doit effectuer un examen clinique du salarié, précédé d'un interrogatoire à la recherche d'antécédents médicaux pouvant contre-indiquer de façon temporaire ou définitive la vaccination. Cet examen préalable doit être complété d'une étude du poste de travail permettant d'apprécier le risque encouru par le salarié et en cas d'inaptitude à un poste et en présence d'un risque, un reclassement peut être envisagé.^[153]

1. Les vaccinations obligatoires pour les professionnels de santé

1.1 Tuberculose

Une IDR à cinq unités à la tuberculine liquide est obligatoire à l'entrée dans la profession. Le résultat de sa mesure doit être noté, il servira de test de référence. Une vaccination par le BCG, même ancienne, sera exigée à l'embauche.

[154]

1.2. Diphtérie, tétanos, poliomyélite

Il faut procéder à un rappel tous les dix ans avec un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique. [76]

1.3 Hépatite B

La vaccination des professionnels de santé, vise à protéger le personnel contre le virus de l'hépatite B, mais également à protéger les patients vis-à-vis de la transmission de ce virus par un soignant qui en serait porteur chronique.

Une obligation vaccinale a été même indiquée pour les étudiants et les élèves des professions médicales et pharmaceutiques et des autres professions de santé, dont la liste est la suivante :

-professions médicales et pharmaceutiques : médecin, chirurgien-dentiste, pharmacien, sage-femme.

-Autres professions de santé : infirmier, infirmier spécialisé, masseur kinésithérapeute, pédicure podologue, manipulateur d'électroradiologie médicale, auxiliaire de puériculture, aide-soignant, ambulancier, technicien en analyses biomédicales. [78]

1.4 La typhoïde

La vaccination contre la typhoïde est obligatoire pour le personnel de laboratoire d'analyse de biologie médicale .Cette obligation ne concerne que le personnel exposé au risque de contamination [soit essentiellement les personnes qui manipulent des selles]. Il s'agit d'une injection puis revaccination tous les trois ans.^{[78] [155]}

En effet, cette obligation vaccinale se justifie à la fois pour protéger les soignants et futurs soignants, en raison des contacts possibles avec des sujets susceptibles d'être porteurs du virus, en particulier dans les établissements de santé, et aussi pour protéger les patients d'une contamination soignant-soigné.

NB :Il n'y a plus d'obligation vaccinale contre l'hépatite B, la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite à l'entrée dans les filières de formation pour les audioprothésistes, ergothérapeutes, orthophonistes, orthoptistes, psychomotriciens .

2.les Vaccinations recommandées

2.1 Coqueluche

Elle est recommandée aux professionnels soignants dans leur ensemble, y compris dans les établissements d'hébergement pour les personnes âgées dépendantes les EHPAD:^[78]

-le vaccin anticoquelucheux est recommandé pour tout personnel médical et paramédical des maternités, des services de néonatalogie, de tout service de pédiatrie prenant en charge des nourrissons âgés de moins de 6 mois .Pour l'ensemble de ces personnels, le délai minimal séparant une vaccination DTP de l'administration du vaccin quadrivalent DTCaP peut être ramené à deux ans.^[154]

La vaccination par un vaccin DTCaP est recommandée à l'occasion d'un rappel décennal DTP. Cette mesure s'applique aussi aux étudiants des filières médicales et paramédicales. Il est nécessaire d'organiser un rattrapage pour les professionnels en contact avec des nourrissons trop jeunes pour avoir reçu trois doses de vaccins anticoquelucheux. ^[156]

2.2 Grippe saisonnière

Du fait de sa diffusion et de sa gravité potentielle, la grippe doit justice d'une prophylaxie dont la meilleure est actuellement la vaccination.

Cette vaccination est particulièrement indiquée pour les professionnels de santé et tout professionnel en contact régulier et prolongé avec des sujets à risques. Récemment les recommandations de la vaccination grippale ont été étendues aux personnels naviguants des bateaux de croisière et des avions, et aux personnels des voyageurs [guides]. Elle peut être effectuée seule ou en association avec d'autres antigènes particulièrement avec le vaccin tétanique en primo-vaccination ou lors du rappel [tétagrip]. ^[78]

La vaccination contre la grippe saisonnière est recommandée aux personnels soignants. Elle a pour but de réduire la transmission des personnes âgées de 65 ans et plus, à fortiori hospitalisées ou en institution, pour lesquelles la grippe présente un risque de complication ou de décès.

2.3 .Hépatite A

La vaccination contre l'hépatite A est recommandée pour les personnes exposées aux risques professionnels liés aux virus de l'hépatite A : le personnel des crèches, d'internats, des établissements et des services de l'enfance et de la jeunesse handicapée, personnel de traitement des eaux, personnel impliqué dans la préparation alimentaire en restauration collective. ^[163]

2.4 .Leptospirose

La vaccination est indiquée chez les professionnels exposés spécifiquement au risque de contact fréquent avec des lieux infestés par les rongeurs, telle qu'elle peut se présenter dans les cadres suivants :

- curage et ou entretien de canaux étangs, lacs, rivières navigables, berges.
- activités liées à la pisciculture en eaux douces, aux égouts, aux stations d'épuration.
- activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, gardes-pêche. ^{[165] [166]}

2.5. Rage

La vaccination antirabique par prévention s'inscrit dans un cadre de profession bien limitée.Exemple du personnel des services vétérinaires, Le Personnel des laboratoires manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être, les équarrisseurs, le personnel des fourrières, les naturalistes, les taxidermistes, les gardes-chasse, les gardes fourrières, le personnel des abattoirs. ^[156]

2.6. Varicelle

La vaccination contre la varicelle est recommandée chez les personnes sans antécédents de varicelle [ou dont l'histoire est douteuse] et dont la sérologie est négative et qui sont exposés lors des professions suivantes :

- ✚ Garde de la petite enfance [crèches collectivités d'enfants].
- ✚ Professions de santé ou en formation des études médicales ou paramédicales. En particulier, dans les services accueillant des sujets à risque de varicelle grave [immunodéprimés, service de gynéco-obstétrique, néonatalogie, pédiatrie, maladies infectieuses, néphrologie].^[165]

2.7. Rubéole

La vaccination est recommandée pour le personnel féminin moins de 45 ans en contact permanent avec les enfants des établissements scolaires et ayant un titrage sérologique négatif.

2.8. Rougeole

La vaccination est recommandée pour les personnes de plus de 28 ans non vaccinées et sans antécédent de rougeole [ou dont l'histoire est douteuse] et dont la sérologie est négative et exerçant des professions de santé ou en formation à l'embauche dans des services accueillant des sujets à risque de rougeôle grave. Il est recommandé une seule dose de vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons.^[130]

Partie F : Vaccination et grossesse

La vaccination de la femme enceinte s'impose le plus souvent lors des épidémies qui sévissent dans le monde ou lors d'un voyage dans une zone endémique ou suspecte.



Cependant, on ne peut pas procéder chez la femme enceinte à n'importe quelle vaccination, car certains vaccins peuvent engendrer de réels dangers pour l'embryon et le fœtus. Il est, par ailleurs, nécessaire d'étudier l'innocuité des différents vaccins vis-à-vis de la mère et de son fœtus.

En dehors de ces contextes, il n'est pas inutile d'insister sur l'effet bénéfique de certains vaccins, aussi bien pour la mère que pour son enfant car la gravité de certaines maladies infectieuses virales ou bactériennes contractées pendant la grossesse et chez le nouveau-né reste réelle. ^[158]

Au cours des derniers mois de la grossesse, les anticorps maternels traversent la barrière placentaire. Ainsi, l'enfant à sa naissance possède des anticorps de type IgG qui correspondent sensiblement à ceux de la mère. Nous connaissons l'exemple de la vaccination tétanique et l'effet protecteur qu'elle procure chez le nouveau-né vis-à-vis du tétanos ombilical et néonatal.

On peut classer schématiquement les indications vaccinales chez les femmes enceintes en trois catégories : les vaccins soient sans danger, à éviter ou inutiles.

Quatre vaccins peuvent être pratiqués sans danger chez la femme enceinte : le vaccin antitétanique pour prévenir le tétanos néonatal, le vaccin antigrippal, le vaccin antipoliomyélitique injectable, et le vaccin contre l'hépatite B.

Les vaccins à éviter sont essentiellement les vaccins vivants, bactériens ou viraux. Cependant selon le risque encouru, le vaccin anti-amaril est déconseillé. Les vaccins inactivés sont en principe sans danger pour le fœtus, mais en raison d'insuffisance des données d'études cliniques, leurs indications au cours de la grossesse sont soumises à une évaluation rigoureuse du rapport risque/bénéfice. Le vaccin antirabique n'est recommandé que pour les cas de contamination par un animal enragé ou suspect de rage. ^[1]

Ce chapitre a pour but de préciser les vaccins qui peuvent être recommandés ou administrés chez la femme enceinte sans risque ni pour la mère, ni pour son enfant.

1. Le vaccin antitétanique

La vaccination antitétanique [anatoxine] est dépourvue d'effets secondaires ou tératogènes. Elle est particulièrement recommandée chez la femme enceinte non immunisée en raison de la transmission de l'immunité au fœtus via la voie transplacentaire. ^[159]

2. Le vaccin antihépatique B

La fraction antigénique semble sans risque durant la grossesse. Elle est recommandée chez les femmes exposées de par leur domaine professionnel.

3. le vaccin antigrippal

Le Comité d'expert compétent a examiné les recommandations relatives à l'utilisation du vaccin antigrippal inactivé saisonnier chez la femme enceinte, en particulier, pendant le premier trimestre de la grossesse. Or, le manque des données relatives à l'utilisation des vaccins antigrippaux au cours du premier trimestre de la grossesse, et la tolérance notée avec tous les vaccins inactivés [le vaccin antitétanique par exemple] ont contribué à établir les recommandations des organisations internationales et nationales ex de l'OMS, le CDC, concernant la

protection de la femme enceinte. A l'unanimité, le Royaume-Uni, la Suisse, le Canada, la Belgique, la France ont conclu qu'il fallait reconsidérer le rapport entre les risques et les avantages de la vaccination antigrippale pendant la grossesse, quel qu'en soit le stade, compte tenu du risque élevé que présente la maladie pour la mère, et le fœtus .^[160]

Cette recommandation ne s'appliquerait pas aux femmes enceintes qui présentent des contre-indications connues au vaccin antigrippal inactivé [allergie à l'oeuf par exemple].^[161]

En effet, la surveillance passive n'a pas permis de mettre en lumière aucune inquiétude liée à des effets secondaires graves après la vaccination antigrippale chez les femmes enceintes du fait de la taille d'un échantillon cumulatif faible, spécialement durant le premier trimestre de gestation. Des évaluations systématiques plus poussées permettraient d'enrichir les connaissances à ce sujet.
^[13']

4. le vaccin antipoliomyélitique inactivé Salk

La vaccination antipoliomyélitique par le vaccin inactivé Salk est efficace et bien tolérée chez la femme enceinte. Aucune enquête, ne fait mention d'une augmentation du taux des malformations foetales ou d'avortement après l'injection d'un tel vaccin.^[158]

Chapitre 6

Manifestations indésirables post vaccinales

⋮

Quand les vaccins sont apparus, dans les années 1940, les maladies infectieuses contre lesquelles ils étaient dirigés représentaient un tel fardeau dans l'esprit du public et dans les faits [taux de mortalité élevé] que l'efficacité vaccinale obtenue représentait un succès sans précédent. Si le prix à payer était la survenue de quelques effets indésirables, ils paraissaient modestes et pouvaient être attribués à « la fatalité ». ^[162]

À l'heure actuelle, tout événement post vaccinal indésirable prend une tonalité médicale inquiétante. Ceci parce que les vaccins sont souvent recommandés et administrés à des personnes en bonne santé dans un but préventif. En outre, un nombre non négligeable d'effets indésirables augmente avec l'utilisation croissante du vaccin. ^[163]

Ainsi l'attention du public, des médecins et des médias a tendance à se focaliser davantage sur le versant effet indésirable du vaccin dans le cadre de la surveillance de la sécurité de la vaccination [ou vaccinovigilance]. L'expression générale suivante est la plus utilisée : *manifestation clinique survenue après la vaccination*. Celle-ci désigne un événement indésirable qui est lié dans le temps à la vaccination, qu'il ait ou non été causé par le vaccin lui-même, par ses composants ou par la technique d'injection.

Il est vrai que les produits immunisants modernes sont efficaces et sécuritaires, cependant, aucun vaccin ne protège la totalité des personnes que l'on vaccine et tous peuvent occasionner de certains effets secondaires suite à leur vaccination. La nature et la fréquence des effets secondaires sont liées aux caractéristiques intrinsèques du produit utilisé et à la réponse individuelle de la personne vaccinée.

Par ailleurs, tous les effets indésirables et sévères et rares, doivent être notifiés. Sous l'égide de l'OMS, des structures rigoureuses de systèmes de surveillance nationaux et européens se sont mis en place. Ainsi, dans l'espace de

35 ans, les dossiers d'enregistrement ont développé une attention particulière aux données de tolérance et de sécurité.

Vue la polémique concernant les éventuelles manifestations cliniques allouées aux vaccins, il s'est avéré indispensable de mettre le point sur les véritables complications causées par ces vaccins dont les premiers bénéficiaires sont les enfants.

1. Réactions locales :

Comme c'est le cas pour tout médicament et bien que les vaccins modernes soient très sûrs, aucune vaccination n'est totalement dépourvue de risques. Certaines personnes peuvent présenter des réactions locales post vaccinales bénignes à type d'inflammation 48h après l'acte vaccinal sans laisser de séquelles. Une étude a rapporté des réactions locales diverses chez 3 à 25 % des enfants immunisés par des vaccins multivalents contenant des anatoxines et le vaccin contre l'hépatite B. ^[164]

Des réactions locales importantes peuvent aussi être observées lors d'une première injection ou d'injections de rappel avec des lots de vaccins contenant des taux élevés d'anatoxines diphtériques ou d'hydroxyde d'aluminium. La majorité de ces réactions paraît donc résulter d'une inflammation non allergique [non spécifique] induite par des facteurs variés et associés [teneur élevée en hydroxyde d'aluminium et/ou en substances d'origine microbienne]. ^[165]

Habituellement, le BCG SSI® n'entraîne pas de réaction générale, ni fièvre, ni fatigue. En revanche, après l'injection, il se crée une petite papule pâle et la peau prend un aspect de peau d'orange sur une zone de 3 à 5 mm de diamètre.

Cette réaction disparaîtra en quelques minutes, néanmoins une induration au site d'injection est retrouvée dans les 3 mois suivant la vaccination, suivie d'une lésion locale pouvant s'ulcérer avec un écoulement pendant quelques semaines. Enfin, la cicatrisation nécessite quelques mois laissant une petite cicatrice plate.^[166]

Par ailleurs, le vaccin anticoquelucheux, bien que souvent associé aux vaccins contenant des anatoxines, il est l'un des plus grands pourvoyeurs des réactions inflammatoires locales importantes, probablement non spécifiques, notamment lorsqu'il s'agit du vaccin acellulaire et, tout particulièrement, lors des injections de rappel du vaccin acellulaire chez les enfants déjà immunisés par ce même vaccin.

Pour les vaccins contre l'hépatite B et les vaccins antipneumococques [1 à 8 %] des sujets présentent des réactions locales importantes, de chronologie souvent accélérée et sont généralement bien tolérées.

Toutefois, le phénomène d'Arthus est fréquent lors des injections de rappel des vaccins antipneumococques. Il est défini comme une réaction inflammatoire importante, liée à la formation locale de complexes immuns activant le système du complément, se développant dans les six à douze heures suivant l'injection et régressant en quelques jours. Ce phénomène survient chez des sujets hyperimmunisés par des injections antérieures du vaccin. Des eczémas ont été rapportés chez des adultes après l'injection de vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium, avec des patch-tests positifs avec les sels d'aluminium. L'hydroxyde d'aluminium induit aussi des nodules sous-cutanés, généralement transitoires et de rares abcès récurrents stériles.^[165] [\[Voir Annexe 14\]](#)

➤ **L'abcès post vaccinal**

L'abcès post vaccinal est une réaction locale exceptionnelle sauf pour la vaccination par le BCG [0.67 à 1.23/1000 vaccinés].

Ces abcès sous cutanés locaux sont parfois liés au vaccin ou à une erreur pendant l'administration du vaccin.

Selon la Brighton Collaboration l'abcès post vaccinal est défini comme suit:

'Un abcès au site d'injection est une collection d'une substance localisée au niveau du tissu mou du site d'injection. Il peut être de deux types, les abcès d'étiologie infectieuse et les abcès stériles ou amicrobiens.'^[166]

En février 2006, le réseau français de pharmacovigilance a conduit l'Afssaps à mettre en place un suivi de pharmacovigilance pour le vaccin BCG. Un total de 495 notifications a été rapporté entre le 1er janvier 2005 et le 31 juillet 2006, constituées principalement d'effets indésirables[EI] loco-régionaux [n=384] dont 72 % concernaient des abcès associés ou non à des adénopathies et à de la fièvre. Dans la majorité des cas, ces abcès sont apparus dans les 2 mois suivant la vaccination avec une taille comprise entre 1 et 3,5 cm. Un mésusage du vaccin a été identifié dans 41,5 % des cas d'abcès, portant principalement sur le lieu d'injection [n=67], la voie d'administration [n=32] et la dose injectée selon l'âge [n=23].^[167]

Selon une étude rétrospective portant sur une période de 5 ans entre janvier 2000 et mars 2005 au Service de Dermatologie, Hôpital Militaire d'Instruction Mohammed V de Rabat. 12 malades ayant une complication de la revaccination par le BCG ont été observés. Ces malades avaient été revaccinés par le BCG après réalisation d'une intradermoréaction qui s'était révélée négative.

Tous les malades ont développé des réactions secondaires 2 à 5 semaines après la revaccination. Il s'agissait d'abcès sous-cutanés dans huit cas et d'ulcérations chroniques profondes dans quatre cas. Dans cette série, trois malades ont reçu par erreur 1 ml du vaccin. Actuellement la revaccination n'est plus recommandée par l'OMS car son efficacité est considérée comme faible voire nulle. [Voir Annexe 15]

Figure 6 : Les différents types des réactions locales post vaccinales. [5]



2/Accidents ganglionnaires

Parfois des Adénopathies sont constatées chez l'enfant au niveau de l'aisselle ou du coude après une injection de BCG. ^[14]

D'autres vaccins ont été rendus responsables de réactions ganglionnaires surtout cervicales, qui n'évoluent jamais vers la suppuration. Ces réactions sont notées dans 15 à 20% des cas après la vaccination antirubéolique. ^[169] De rares cas d'adénites secondaires dus aux vaccins antirougeoleux et antirabique ont été rapportés. Ces effets sont le plus souvent dus à l'utilisation d'une aiguille ou d'une seringue non stérile, à l'injection d'une trop forte dose de vaccin ou à l'injection du vaccin sous la peau et non pas dans la couche supérieure de celle-ci.

Le BCG est considéré comme une vaccination généralement bien tolérée, mais peut cependant se compliquer à des réactions loco-régionales [adénites régionales, inflammatoires simples, latentes, ou suppurées] dans le territoire correspondant au point d'inoculation du vaccin. ^[170]

3 /Réactions générales

Elles sont plus rares mais plus préoccupantes que les réactions locales. 5 à 13 % des sujets vaccinés rapportent des réactions généralisées de chronologies diverses, le plus souvent bénignes ou modérément graves. ^[164]

Figure 7 : Vaccine généralisée ^[5]



3.1 Vaccine généralisée

www.cdc.gov/vaccines

Elle se manifestait par l'apparition d'agglomérats de lésions de vaccins sur toute la surface du corps après la vaccination. Presque toujours liée à une primo vaccination, les lésions apparaissaient 6 à 9 jours après la vaccination variolique sous forme d'une éruption généralisée. ^[171]

3.2 Bécégites

Les bécégites ou infections généralisées dues au BCG sont rares. Elles représentent 6 pour 1000 des complications secondaires au BCG. Elles sont observées chez 0,1 à 4,3 par million d'enfants vaccinés. Quant aux bécégites généralisées mortelles sont exceptionnelles. Elles atteignent surtout les enfants atteints de déficit immunitaire sévère.

4 /Réactions allergiques

La grande crise anaphylactique se manifeste par une atteinte profonde de l'état général une hypotension allant jusqu'au collapsus et œdème de la glotte est exceptionnelle.

En revanche, des réactions évoquant une allergie immédiate [prurit sine materia, urticaire et/ou angio-œdème, asthme] ont été rapportées chez quelques rares patients, lors d'immunisations néonatales et après une injection de rappel chez un adulte. ^[172]

Les réactions allergiques peuvent être dues à diverses substances composantes des vaccins y compris les anatoxines, les protéines aviaires, le formaldéhyde, les antibiotiques et certains antigènes par exemple ceux de la coqueluche.

- les réactions anaphylactiques dues aux vaccins aux anatoxines se manifestent par l'urticaire et/ou angio-œdèmes résultant d'une authentique hypersensibilité immédiate ou semi-retardée. Cependant depuis l'introduction des anatoxines hautement purifiées, les réactions anaphylactiques aux vaccins sont devenues exceptionnelles et rarement explorées. En effet, aucun cas d'anaphylaxie n'a été rapporté dans l'étude de Smith et al, effectuée chez des enfants de zéro à six ans, ayant reçu 784 injections de vaccin antitétanique et antidiphtérique, et 15 752 injections de vaccin DTCoq. Dans les études effectuées chez l'adulte, l'incidence des réactions anaphylactiques aux vaccins contenant de l'anatoxine tétanique n'a pas dépassé 1/100 000. ^[174] Dans une étude publiée en 2001, les résultats des tests cutanés à lecture immédiate et des dosages des anticorps sériques spécifiques ont permis de mettre en évidence une hypersensibilité immédiate aux anatoxines tétanique ou diphtérique chez six enfants rapportant des urticaires et/ou des œdèmes de chronologie immédiate [inférieure ou égale à 1 h] ou très accélérée [2–6 h], lors d'injections de rappel. ^[175] Les vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons [seuls ou associés], et les vaccins contre la grippe, la fièvre jaune, et l'encéphalite à tiques, peuvent contenir de faibles quantités de protéines aviaires [ovalbumine], et induire des réactions anaphylactiques chez les patients allergiques à l'œuf. ^[176]
- D'autres réactions [urticaires et/ou angio-œdèmes, éruptions non-urticariennes], de chronologie non- immédiate, ou immédiate liées à la gélatine incluse dans certains vaccins ont été signalées au Japon. Ce

problème, qui ne s'est jamais posé en Europe, a été résolu par la suppression de la gélatine des vaccins. ^[177]

- Les vaccins contre la poliomyélite, les vaccins du type ROR, et les vaccins antigrippaux sont susceptibles de contenir de faibles quantités d'antibiotiques. Ces antibiotiques [néomycine notamment] ont été accusés chez quelques rares patients rapportant des réactions de type anaphylactique ou d'eczéma à l'injection de ces vaccins. ^[178] [voir annexe tableau 1,2, 3]

5/Réactions neurologiques:

Les complications neurologiques des vaccinations ont été rapportées dans la littérature médicale depuis de nombreuses années. ^[179] L'un des mécanismes probable suggéré est que l'antigène vaccinal comporte une analogie de structure avec la myéline recouvrant les nerfs chez certains sujets prédisposés. Il y a ainsi la production d'anticorps antimyéline, déterminant des atteintes neurologiques, extrêmement variées et multiples. ^[169]

5.1 Convulsion : 1/12 500 doses.

Il s'agit souvent de crises convulsives fébriles rapportées après la vaccination ROR ou anticoquelucheuse.

Il peut arriver, en de rares occasions, que l'administration d'un vaccin contenant le virus rougeoleux provoque des convulsions fébriles. Par ailleurs, il n'a pas été établi qu'il y ait une relation entre ce vaccin et les séquelles des convulsions fébriles. Il a été constaté également que le risque relatif de convulsion était augmenté dans les 0 à 3 jours qui suivent la vaccination par le DTC. ^[169]

Ces convulsions hyperthermiques surviennent surtout lors de la 3ème ou la 4ème injection après l'âge de 6 mois dont la fréquence varie selon les publications de 1/2 000 à 1/13 400. ^[181] A long terme, le risque d'épilepsie n'est pas supérieur à celui des convulsions hyperthermiques dues aux autres étiologies. ^[182]

Récemment en février 2009, deux cas de syncope et d'état de mal épileptique ont été rapportés en Espagne chez deux adolescentes âgées de 14 et 15 ans, vaccinées par le vaccin anti HPV. Pour ces deux adolescentes, les effets indésirables sont apparus dans l'heure suivant l'administration de la 2ème dose de vaccin. Par mesure de précaution, l'Agence espagnole du médicament a suspendu le produit. ^[15*]

5.2 Episode d'hypotonie hyporeactivité HHE

En 1991, l'institut de médecine à WACHINTONG a publié pour la première fois la description clinique et mis en cause une relation de cause à effet entre l'HHE et la vaccination coquelucheuse à germes entiers.

Le syndrome hypotonie-hyporéactivité s'observe essentiellement après la première injection vaccinale dans un délai de 1 à 48 heures. Les signes cliniques évoluent constamment vers la résolution spontanée et la guérison sans séquelles. ^[190]

5.3 Syndrome du cri persistant

Le syndrome du cri persistant est rare. Il a la particularité de survenir lors de la première injection DTC et avant l'âge de 6 mois.

Il a fait l'objet d'interprétations variables, mais une étude a démontré qu'il était lié essentiellement à l'importance de la réaction locale. ^[189]

5.4 Sclérose en plaques

C'est une démyélinisation de la substance blanche de l'encéphale et de la moelle, respectant les axones [dissociation myéline-axonale, au moins relative]. Elle est inflammatoire, d'ailleurs, on témoigne des lésions jeunes où l'œdème et l'infiltrat inflammatoire accompagnent la désintégration active des gaines de myéline. ^[184]

L'étiologie de la sclérose en plaques fait l'objet depuis plus de 150 ans, d'innombrables théories sans qu'aucune ne s'avère satisfaisante. En 2003, la sclérose en plaques est considérée comme une maladie auto-immune. En France,

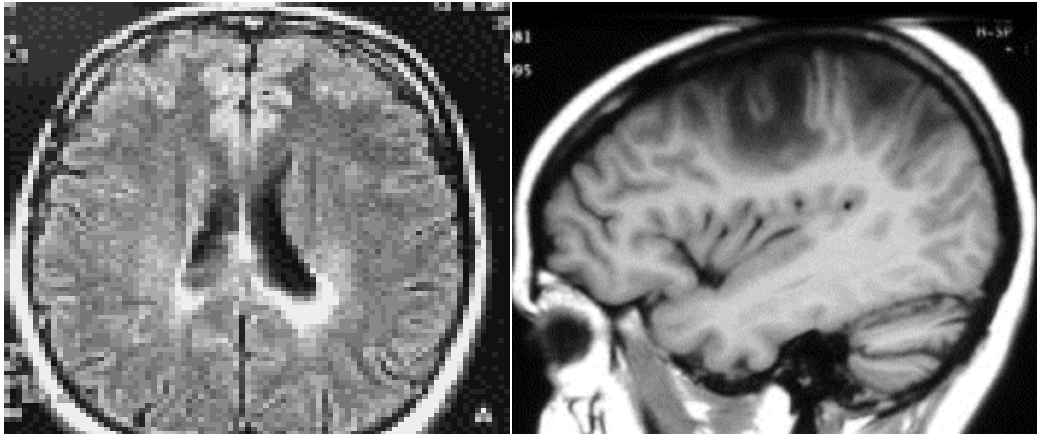
des cas de sclérose en plaques ont été rapportés dans les suites d'une vaccination lors d'une enquête officielle de pharmacovigilance portant sur la tolérance des 4 vaccins hépatite B présents sur le marché en juin 1994. Depuis, la tolérance neurologique des vaccins hépatite B fait l'objet d'une évaluation continue par l'Afssaps. Pour les 9 études réalisées, isolément ou dans leur ensemble, elles ne permettent pas de conclure la responsabilité des vaccins dans l'incidence de la sclérose en plaques. ^{[186] [185]}

5.5 Encéphalopathies aigües disséminées ADEM

L'ADEM est une entité clinico-radiologique rare qui reste encore imprécise et hétérogène. Il s'agit d'une atteinte du système nerveux central, inflammatoire, qui a été dans un premier temps rapportée dans les suites de maladies infectieuses ou de différentes vaccinations [surtout anti-rougeole, oreillons, rubéole]. La mortalité historique dans ce type de présentation est de 20 à 25 % et une proportion identique de patients présente des séquelles neurologiques. ^{[187] [188]}

La distinction entre SEP et ADEM est difficile. Néanmoins, certains arguments peuvent orienter vers l'une ou l'autre des affections. Sur le plan clinique, l'ADEM est typiquement monophasique. Néanmoins, il existe des ADEM avec récurrence de poussées, qui sont bien difficiles à différencier des scléroses en plaques. Les différences les plus pertinentes pourraient être radiologiques. En effet, classiquement, l'ADEM conduit à l'apparition de lésions de même âge, très inflammatoires. On trouvera donc plusieurs lésions prenant le produit de contraste. La localisation des lésions serait également différente entre ADEM et sclérose en plaques. Dans le cas de l'ADEM, l'atteinte prédominerait dans les noyaux gris centraux, alors que dans la SEP les lésions périventriculaires seraient plus rares. Néanmoins une hypothèse stipule que l'ADEM constitue une forme clinique un peu particulière de la sclérose en plaques. ^[189]

Figure 8 : Comparaison entre l'IRM de l'ADEM large ^[189] et de la sclérose en plaques ^[190]



5.6 Méningite post vaccinale

Les méningo-encéphalites sont mises en cause après vaccination antigrippale et anti-ourlienne. Elles sont rares et anciennes. La période d'incubation après la vaccination est de 2 ou 3 semaines. Le risque de faire cette complication varie en fonction de la souche vaccinale et du fabricant. L'évolution clinique est analogue à celle de la maladie naturelle. ^[198]

Après notification d'un certain nombre de cas de méningite aseptique en corrélation chronologique avec l'administration d'un vaccin ROR contenant une souche Urabe : 9 cas de méningite aseptique pour 100000 doses à Nottingham, une proportion de 49 pour 100 000 doses au Japon. Ce vaccin a été d'abord retiré du marché au Royaume Uni, au Canada puis en France en 1994. ^[191]

5.7 Syndrome de Guillain-Barré

C'est une polyradiculonévrite démyélinisante aiguë, c'est à dire, atteinte dysimmunitaire ascendante, étendue et habituellement symétrique, du système

nerveux périphérique rachidien [racines et nerfs], s'accompagnant fréquemment d'une atteinte des nerfs crâniens. L'incidence annuelle est d'environ 2,8 cas pour 100.000 habitants par an. Le Syndrome de Guillain-Barré est plus rare chez l'enfant et l'adolescent que chez l'adulte, il est exceptionnel chez le nourrisson. ^[192]

Cependant, il a parfois été associé dans le temps à la vaccination. Cette association a été considérée comme une relation de cause à effet. . Certains cas ont été rapportés suite à la vaccination par le vaccin antigrippal Swine [risque attribuable de 9,5 par million de doses administrées] ou les vaccins antirabiques préparés sur cerveau de lapin et dans d'autres tissus nerveux ainsi que le vaccin antihépatite B. ^[193]

5.8 Accidents paralytiques

C'est la principale manifestation post vaccinale grave du vaccin antipoliomyélitique :

Elle se définit comme l'apparition soudaine d'une faiblesse ou d'une paralysie focale caractérisée comme flasque [réduction du tonus], sans autre cause apparente chez des enfants âgés de moins de 15 ans et survenant dans les 4 à 30 jours à compter de la prise du vaccin oral ou dans les 4 à 75 jours après un contact avec une personne ayant reçu le VPO. Le risque de survenue de poliomyélite paralytique au décours de la vaccination par le vaccin oral sabin est réel .Dans certains cas, il a pu être démontré que ces accidents survenaient chez des sujets en état de déficit immunitaire. La fréquence précise de la PPPV [Poliomyélite paralytique postvaccinale] varie selon les études et la méthode utilisée pour son estimation .Elle est plus élevée après la première dose qu'après les doses suivantes.

Avant 1965, 63 cas de poliomyélite vaccinale sur 346 millions de doses distribuées ont été répertoriés aux états-unis, soit 0,182 par million de doses, tandis

Figure 9 : paralysie flasque aigue. ^[5]



www.aufait.ma

qu'entre 1965 et 1972 ,16 cas seulement sont observés sur 205 millions de doses, soit 0,078 par million de doses. ^[194] Ce qui montrent aussi que le nombre de cas de poliomyélite post-vaccinal diminue chez les vaccinés et augmente chez les sujets contacts. Entre 1980 et 1989 , des cas de poliomyélite paralytique ont été déclarés aux Etats-Unis et en Amérique latine dont [93%] étaient associés au vaccin polio buccal et [45%] chez les vaccinés , [48 %] chez les sujets contacts et 7% chez des personnes atteintes de déficit immunitaire. ^{[195][196]}

Les études menées à ce sujet n'ont pas mis en évidence de différence significative dans la fréquence de la PPPV entre les pays en voie de développement et les pays industrialisés. Dans les pays où la transmission du virus sauvage était encore réponde ces derniers temps, la PPPV est la plus fréquente chez les enfants et les personnes vaccinées que chez les adultes et les contacts. ^[197] Aucune étude n'a mis en évidence de transmission interhumaine de la PPPV. ^[198] Afin d'éviter le risque de survenue de poliomyélite après vaccination par voie buccale , l' ACIP a recommandé depuis juillet 1999 , dans le calendrier de vaccination , l'usage exclusif du vaccin polio inactivé. [\[Voir Annexe 16\]](#)

6/ Les accidents mortels

L'imputabilité des décès de nourrissons au vaccin coquelucheux dans les années 1980 a inauguré la série « moderne » des spéculations sur la tolérance des vaccins. Le syndrome de Mort subite est la principale cause de décès du nourrisson né à terme en bonne santé. Il survient presque exclusivement entre l'âge de 2 semaines et 1 an. ^[199]

Entre mars 1979 et mars 1986, différents cas du syndrome de Mort subite inexpliqué du nourrisson MSIN, survenus dans les 24 heures qui ont suivi une vaccination par vaccin combiné DTCP ont été notifiés en France mais également aux USA. ^[200]

D'autres études décrivent des cas de décès post vaccinaux [RR, DTCP, HIB, HB].^{[201] [202]} Enfin les enquêtes rétrospectives menées par le *Center for Disease Control and Prevention* [CDC] d'Atlanta n'ont pas établi de relation de cause à effet entre la vaccination et les décès.^[200]

7/ Manifestation Ostéoarticulaire

7.1 Ostéomyélite

Elle constitue l'une des complications les plus graves observées avec le BCG. Elle survient en moyenne 20 mois après la vaccination. Elle touche les épiphyses et les métaphyses des os longs, et prédomine aux membres inférieurs [genoux]. Le foyer infectieux est généralement unique, mais des cas d'atteintes multiples ont été rapportés. Un traumatisme après la vaccination pourrait favoriser la survenue de l'infection.^[203]

FIGURE 9 : Radiographie de Luxation septique^[204]



FIG. 3. – Radiographie du bassin, 2 ans après la chirurgie montrant une hanche légèrement excentrée avec un remaniement osseux de l'épiphyse fémorale supérieure.

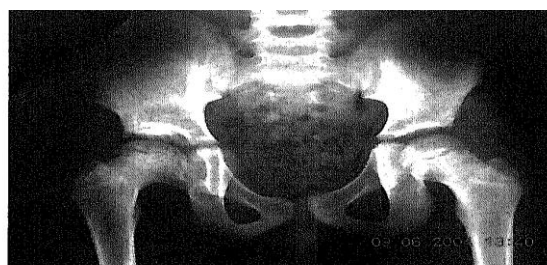


FIG. 4. – Radiographie au recul, la hanche droite est en place mais il existe un col court, une coxa-magna et le toit de l'acétabulum est irrégulier.

7.2 Arthrite

Parmi les plus connues manifestations rhumatologiques liées à la vaccination, les arthropathies secondaires en majorité aux vaccins contre la rubéole et contre l'hépatite B.

7.3 Arthropathies aiguës

Elles se manifestent par des arthralgies voire des arthrites post-vaccinales, principalement de la main, du poignet ou du genou. Le tableau le plus classique est celui d'une mono-arthrite, parfois associée à un syndrome du canal carpien, survenant brutalement après un intervalle d'une à deux semaines et persistant quelques jours. ^[205]

La prévalence de ces arthralgies est variable, largement tributaire de la souche vaccinale : elle varie de 1 à 5 % chez les enfants, et de 10 à 15 % chez les adultes. Les arthrites vraies sont plus rares, affectant moins de 1 % des enfants, pour environ 10 % des adultes, et plus particulièrement les femmes jeunes, indépendamment du fait que celles-ci représentent la principale cible Vaccinale. ^[206]

7.4. Manifestations articulaires persistantes

Ces manifestations doivent répondre à des critères précis : absence de symptomatologie articulaire chronique ou récidivante préexistante, symptômes [douleur, tuméfaction] débutant dans le mois suivant la vaccination et persistants, et, bien entendu, absence d'autre étiologie rhumatologique. Ce dernier critère implique d'éliminer certains diagnostics comme une fibromyalgie, un syndrome de fatigue chronique, voire de simples paresthésies, qui peuvent également survenir dans les suites de cette vaccination. ^[206]

Elles sont beaucoup plus rares et leur incidence, voire leur réalité, restent à discuter. En tenant compte de ces critères, on estime que moins de 0,5 % des enfants, et environ 10 % des adultes souffriraient de manifestations articulaires persistantes après vaccination. Quoiqu'il en soit ces manifestations post-vaccinales restent moins fréquentes que celles rencontrées lors de la rubéole. ^[207] Une

étude épidémiologique récente, diligentée par l'AFSSAPS [agence française de sécurité sanitaire des produits de santé] a cependant étudié l'éventuelle existence d'une relation entre la vaccination contre l'hépatite B et la polyarthrite rhumatoïde.^[16]

8 .Accidents sanguins

De rares observations d'accidents sanguins ont été publiées après la vaccination. Cependant, la possibilité de survenue de thrombopénie qui se complique en purpuras thrombopéniques a été observée après vaccination rougeoleuse et rubéoleuse avec une durée d'incubation de 19 Jours.

Le purpura thrombopénique auto-immun est une maladie caractérisée par une thrombopénie secondaire à une destruction accélérée des plaquettes par un autoanticorps et se révélant par un syndrome hémorragique de topographie plaquettaire.^[17]

Entre 1986 et juin 1992, [date de la première commercialisation en France du vaccin ROR] 42 cas de thrombopénies survenant après la vaccination ont été notifiés au centre de pharmacovigilance et au laboratoire Pasteur Mérieux. L'âge moyen des enfants est de 1,75. La thrombopénie est toujours découverte devant des manifestations hémorragiques essentiellement un purpura ayant nécessité une hospitalisation. L'évolution est favorable chez 95% des enfants. Un enfant a récidivé au bout de quatre mois et chez un second, la symptomatologie a persisté pendant 2 mois.^[209]

Sur le même thème, une étude multicentrique rapporte 60 cas de purpuras thrombopéniques déclarés en 8ans après commercialisation du ROR. Elle estime le risque de purpura thrombopénique à :

- 0,23 pour 100 000 doses pour le vaccin de la rougeole seul,
- 0,87 pour la rougeole-rubéole,

- 0,95 pour la rougeole-oreillons-rubéole.

Cette étude est rapportée à un cas pour 400000 doses en suède, à un cas pour 100000 doses distribués au Canada et en France et à un cas pour 30 000 vaccinés en Grande Bretagne et en Finlande, et un cas par 1 million de doses aux Etats-Unis .L'âge moyen est 21 ± 12 mois, le délai de la thrombopénie est sévère : $8\ 000 \pm 6\ 000/\text{mm}^3$. L'évolution immédiate est favorable dans 89,5 % des cas. ^[176]

9. Syndrome oculo-respiratoire

Ce syndrome, rapporté pour la première fois au Canada en 2000, consiste en l'apparition d'un ou de plusieurs symptômes : yeux rouges, symptômes respiratoires aigus [y compris détresse respiratoire, sensation de gorge serrée et/ou gêne thoracique], œdème de la face. Il peut y avoir ou non des symptômes généraux associés, notamment à une forte fièvre.

Les symptômes apparaissent typiquement dans les 2 à 24 heures suivant la vaccination, plus fréquemment chez la femme que chez l'homme, et plus particulièrement dans la classe d'âge de 40 à 59 ans. ^[210] Ce symptôme rarissime a été noté avec le vaccin variolique après vaccination ROR et enfin avec le vaccin antigrippal inactivé.

10. Myofasciite à Macrophage

La Myofasciite à Macrophage [MMF] a une définition histologique «solide». Cette myopathie inflammatoire acquise a été observée pour la première fois en 1993. ^[211]

Actuellement, d'autres neurologues français questionnent cette stéréotypie, soulignant les variations dans la topographie [muscle, fascia ou les deux], l'intensité [petits nodules ou larges infiltrats], le phénotype cellulaire

antitétanique.^[212] La symptomatologie musculaire ne correspond pas à un tableau précisément défini. Les myalgies sont souvent d'abord localisées puis diffuses, prédominantes aux membres inférieurs.^[211]

La survenue à l'âge adulte [en moyenne de 43 ans] est la règle. Les âges extrêmes sont de 5 et 77 ans. Il n'y a pas de prédominance de sexe. L'analyse extrêmement fine du terrain de la MMF a montré dès la publication initiale une sur-représentation des professions médicales et des patients ayant séjourné à l'étranger, interprétée à juste titre comme un risque d'exposition à un agent exogène, d'abord considéré comme infectieux, puis rapporté à la vaccination, surtout contre le virus de l'hépatite B mais aussi contre l'hépatite A et le tétanos . Le délai entre la vaccination et le constat histologique va de 33 mois à 8 ans. Il est désormais établi que la myofasciite à macrophages est due à l'hydroxyde d'aluminium, adjuvant utilisé dans la fabrication des vaccins et permettant de stimuler l'immunité de l'organisme pour une meilleure efficacité. À cette première cause, s'ajoute celle du nouveau mode d'injection [intramusculaire] préconisé depuis les années 1990. Avec cette pratique intramusculaire, l'hydroxyde d'aluminium est introduit en profondeur dans le muscle. L'adoption de cette technique coïncide avec l'apparition des premiers cas de myofasciite à macrophages.^{[213] [214]} [\[Voir Annexe 17\]](#)

Chapitre 6

Efficacité vaccinales

Dans le domaine des vaccins, le français utilise surtout le terme d'efficacité vaccinale, parfois celui de pouvoir protecteur. En anglais, la «*vaccine efficacy*» correspond au pouvoir protecteur mesuré dans des conditions idéales. Au cours des essais cliniques randomisés, elle est différenciée de la «*vaccine effectiveness* », mesurée sur le terrain, elle fait intervenir d'autres facteurs, comme la conservation des vaccins [qualité de la chaîne de froid] ou les effets indirects de la vaccination [Halloran *et al*, 1991 ; 1997]. Cette distinction en français ne se retrouve qu'avec l'utilisation de l'expression «mesure de l'efficacité vaccinale sur le terrain» [Dabis *et al*, 1992].

L'efficacité d'un vaccin en cours de développement est évaluée par deux approches différentes qui constituent la base de l'essai de la phase III: Les études sérologiques et les études cliniques.

I/ Etude de l'efficacité d'un vaccin avant AMM

1.1 L'essai clinique vaccinal

Les essais cliniques vaccinaux sont de natures multiples, ils ont pour objectif de générer les données permettant de qualifier la tolérance et l'efficacité de nouveaux vaccins ou de nouvelles modalités d'utilisation de vaccins déjà existants. Le laboratoire est impliqué tout au long de la chaîne d'exécution de ces essais. ^[215]

Après les essais précliniques effectués sur les animaux, les essais cliniques chez l'homme se déroulent obligatoirement en 3 phases :

- La **phase I** consiste à tester l'absence de toxicité de la préparation chez un petit nombre de volontaires sains non exposés au virus.
- La **phase II** consiste à étudier chez un plus grand nombre de volontaires [50-500], la façon dont le vaccin devra être administré [doses, nombre d'injections et de rappels] pour induire une immunité maximale.

Cette immunité est mesurée par divers dosages sanguins, cependant, aucune mesure ne garantira l'efficacité du vaccin. Le seul critère fiable de protection, c'est la protection elle-même. ^[19]

- la **phase III** testera l'efficacité réelle de la vaccination. On s'adresse à un nombre plus important de volontaires [centaines à milliers, dans une population où le taux de contamination est élevé. L'information des volontaires devra faire l'objet de grands soins. Une partie d'entre eux recevra un vaccin factice, une autre le vaccin réel. Au bout d'un certain temps, trois ans en moyenne, l'efficacité du vaccin sera mesurée en comparant le nombre de nouveaux cas d'infection apparus chez les vrais et les faux vaccinés. ^[20]

La plupart des vaccins actuels présentent une efficacité théorique supérieure à 80% lors des essais vaccinaux en laboratoire, ces essais suivent des procédures standards et doivent se faire obligatoirement sur l'espèce cible. Les essais vaccinaux sur le terrain sont très rarement des essais complets: ils se contentent le plus souvent de vérifier que la réponse immune obtenue est similaire à celle obtenue chez les animaux de laboratoire. ^[216] Au cours de ces différentes phases on évalue aussi bien l'efficacité sérologique que l'efficacité clinique.

1.2. L'efficacité sérologique

Généralement, avant la mise sur le marché du vaccin candidat, une première évaluation du type sérologique est effectuée sur une population sélectionnée [militaires, étudiants et personnes âgées]. ^[217]

L'efficacité des vaccins chez L'homme se documente le plus souvent à travers la démonstration de leurs capacités à induire une réponse immunitaire corrélée à l'existence d'une protection clinique. Dans un certain nombre de maladies

infectieuses, il a été démontré une relation particulière entre les composantes de la réponse immune et la protection vis-à-vis de l'agent infectieux considéré.

- qualitative : concerne les anticorps [isotypes, circulants et/ou locaux], les cellules B mémoire médiées par les lymphocytes T helpers, fonctionnalité des cellules T.
- quantitative: titre en anticorps, nombre et densité de cellules. ^[218] Dans ce cas, on est dans la situation idéale où l'on dispose d'un corrélat immunologique [sérologique ou non] de protection. Dans bien des cas, ces essais ont permis à posteriori de définir les corrélats immunologiques de protection en comparant les profils de réponses immunes [sérologiques] observés chez les sujets vaccinés et protégés [avec le vaccin actif] et, de ceux observés chez les sujets vaccinés avec le placebo et non protégés. ^[219]

Cette notion de corrélat immunologique de protection est très importante en vaccinologie, car une fois établie pour une infection donnée, il sera utilisé tout au long des essais cliniques contenant l'antigène vaccinal destiné à prévenir cette infection. ^[215] Les études sérologiques indiquent une protection clinique de manière indirecte. Le taux de séroconversion est la proportion de personnes initialement sans anticorps et qui les développent après vaccination. Le critère principal de jugement est habituellement la proportion de sujets avec une concentration d'anticorps supérieur au taux protecteur.

L'équivalent sérologique de protection peut être déduit des enquêtes épidémiologiques par la protection passive conférée par les anticorps d'origine maternelle ou selon les données expérimentales obtenues avec des modèles animaux pertinents. ^[217]

Les exemples d'utilisation d'un corrélat immunologique de protection en vaccinologie sont nombreux :

- Les études de Bridging

En montrant une réponse sérologique similaire, ces études permettent l'extrapolation des résultats d'efficacité clinique à d'autres populations différentes par l'âge ou l'origine géographique ou à d'autres schémas vaccinaux que celui utilisé.

- Les études d'Immunogénicité

Il s'agit d'une évaluation de l'efficacité des antigènes des vaccins combinés et d'une démonstration que la réponse induite est similaire aux vaccins monovalents.

Enfin, les études sérologiques présentent un intérêt majeur en vaccinologie. Suivant l'objectif recherché, différents types d'enquêtes sérologiques peuvent être réalisées : études pré-vaccinales de séroprévalence, études post-vaccinales et études d'immunogénicité réalisées sur le terrain à court ou à long terme. D'autres études se poursuivent après les études sérologiques suivant une stratégie rigoureuse imposée par l'OMS et l'IVR [Initiative for Vaccine Research] connue et appliquée par les industries dans le cadre du programme mondial des études cliniques des vaccins.

2. Les enquêtes post-AMM

L'efficacité vaccinale étudiée lors des essais cliniques de phase III reste toujours limitée dans le temps et l'espace. Elle s'avère même incomplète dans le type de population et insuffisante pour préciser la durée de protection.

Ainsi, il est donc utile de faire le suivi du vaccin qui a intégré le programme de vaccination à large échelle. Les essais cliniques de phase IV appelés «études de surveillance suivant la mise sur le marché» ou vaccinovigilance font le suivi des effets des vaccins sur les différentes populations. Elles se chargent de recueillir les

informations sur les manifestations indésirables graves et les effets secondaires non détectés au cours des phases I, II et III.

A large échelle, elle aura l'occasion d'apprécier la protection conférée aux personnes vaccinées [effet direct] et non vaccinées [effet indirect], mais aussi à la communauté dans son ensemble [immunité de groupe]. Les études de phase IV cherchent à connaître également l'efficacité «effectiveness» dans les situations réelles par rapport à l'efficacité lors des essais cliniques [«efficacy»].^[220] De telles études mesurent l'efficacité intrinsèque du produit et de celle de son administration. Elles permettent de suspecter des insuffisances de respect de la chaîne de froid ou des modalités d'administration incorrectes induisant un pouvoir inférieur ou inattendu. Elles permettent surtout d'estimer la durée de protection conférée par une vaccination ancienne. Ces études peuvent durer quatre à six ans.^[219]

En pratique, ces études reposent sur les enquêtes épidémiologiques type analytique essentiellement [enquêtes de cohortes et de cas témoin] par ce qu'elles complètent la connaissance de la couverture vaccinale et évaluent le programme de vaccination. Dans le contexte d'élimination d'une maladie, les enquêtes de séroprévalence permettent d'apprécier le niveau de protection de la population par des études de cohortes, de cas-témoin [prospectives ou rétrospectives] .^[217] Cependant, ces études dépendent d'un certain nombre de biais relatifs à la difficulté du diagnostic, au recueil des données et à l'exposition au risque. L'étude idéale devrait impliquer des groupes de vaccinés et de non vaccinés ayant des susceptibilités comparables avant la vaccination et des expositions identiques au risque de la maladie après la vaccination, avant et pendant la période d'investigation, d'où la nécessité d'une approche méthodologique pour la mesure de l'efficacité vaccinale .^[221]

Parmi les formules utilisées pour cette évaluation, la formule ci-dessous est très utilisée ^[222] :

$$EV [\%] = \frac{TANV - TAV}{TANV} [x 100]$$

TANV = Taux d'attaque chez les non vaccinés
TAV = Taux d'attaque chez les vaccinés
Taux d'attaque = taux d'incidence

Ces études ne nécessitent pas de prélèvements biologiques et reposent sur la détermination du statut de chaque sujet vis-à-vis du vaccin et de la maladie.^[223] L'objectif de ces études est d'évaluer la protection individuelle et collective. Halloran et coll. [1991] proposent une classification des différents effets de la vaccination.

- **Effet direct:** réduction de la maladie chez les sujets bénéficiant de l'intervention [vaccinés] par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente, mais dans laquelle l'exposition à l'infection serait identique.

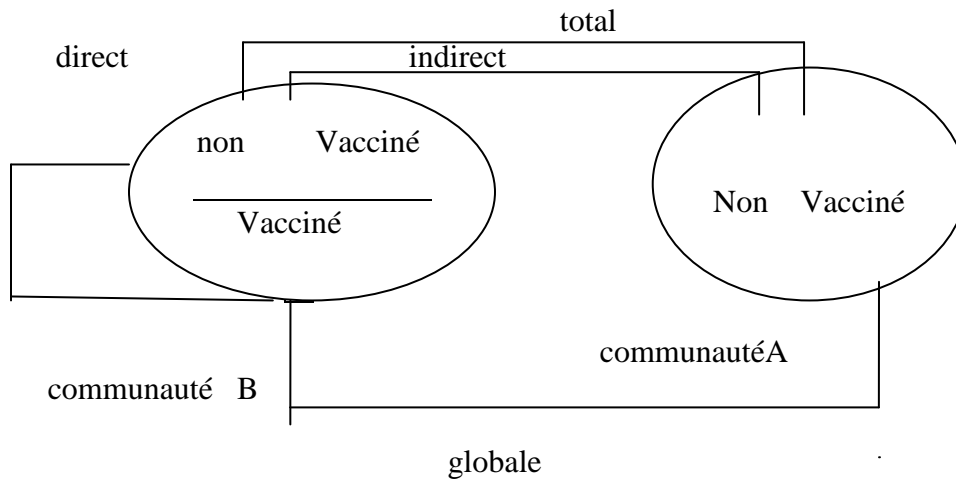
Effet indirect: réduction de la maladie chez les sujets ne bénéficiant pas de l'intervention [non vaccinés] comparée à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente. Cet item mesure le bénéfice attendu chez les sujets non vaccinés en terme par la réduction de l'exposition à l'infection de cette partie de la population.

- **Effet total:** réduction de la maladie chez les sujets recevant l'intervention [vaccinés] par rapport à une situation théorique dans laquelle aucune intervention n'aurait été présente [et donc l'exposition à l'infection est différente].

- **Effet global :** réduction de la maladie en moyenne chez les individus parmi lesquels une partie est vaccinée comparativement à une population identique dans laquelle aucune vaccination ne serait effectuée [la moyenne pondérée de la réduction d'incidence chez les vaccinés et chez les non vaccinés]. ^[224]

En réponse à cette classification, les auteurs définissent quatre types d'études.

Fig10 : Les types d'efficacité vaccinale observés dans les essais en population.^[226]



2.1 .Méthodes d'études

L'Union Européenne a instauré des règles concernant les études à réaliser au cours du développement des vaccins.

- **Les études de type I** sont les plus communément pratiquées: dans une même population, on compare des vaccinés à des non vaccinés.
- **Les études de type II** évaluent l'effet indirect seul: on compare par des études de cohorte les taux d'attaque chez les non vaccinés dans une population soumise à l'intervention, par rapport à une population non soumise à l'intervention.
- **Les études de type III** évaluent l'effet direct et indirect chez les sujets vaccinés de la population A comparés à une population de sujets non vaccinés.

- **Les études de type IV** mesurent l'effet attendu d'un programme de santé publique en terme de réduction de l'impact de la maladie chez les vaccinés [effet direct + indirect] et non vaccinés [effet indirect seul]. ^[226]

Exemple d'études d'observation

Les études d'observation, directes [cohorte] et indirectes [Cas-témoins], ont joué un rôle crucial dans la détermination de la maladie et l'échec ou l'insuffisance de la vaccination. L'approche cas-témoins a été largement utilisée pour évaluer les risques des maladies associées à la «non-exposition à l'intervention». ^[227]

• Étude de Cohorte

La population étudiée doit comprendre les sujets vaccinés et non vaccinés. Les sujets dont l'état de vaccination est inconnu doivent être exclus de l'analyse qu'ils aient ou non contracté la maladie. ^[223] La formule de base est la suivante ^[222] :

$$EV = [1 - RR] \times 100$$

Avec

$$RR = \frac{a(a+b)}{c(c+d)}$$

	Cas	Témoins
Vaccinés	a	B
Non vaccinés	c	d

• Étude Cas-Témoins

Dans une Étude Cas-Témoins, on peut estimer le risque relatif [RR = Taux d'attaque vacciné/ Taux d'attaque non vacciné] par l'Odds Ratio [OR] et notamment lorsque le taux d'attaque observé au cours d'une épidémie est moins de 5%.

Connaissant le statut vaccinal des cas et des témoins on peut calculer l'OR et estimer l'EV par la formule suivante. ^[222]

$$EV = [1 - OR] \times 100$$

Avec

$$OR = \frac{a \times d}{b \times c}$$

	Malades	Non Malades	Total
Vaccinés	<i>a</i>	<i>b</i>	<i>a + b</i>
Non vaccinés	<i>c</i>	<i>d</i>	<i>c + d</i>

Les résultats de ces études d'efficacité vaccinale peuvent être influencés par les critères de définitions des cas [sensibilité, spécificité], l'existence de formes asymptomatiques de la maladie, la détermination du statut vaccinal et les différences d'exposition au risque de la maladie entre vaccinés et non vaccinés.

La méthodologie de l'évaluation de l'effet a évolué de façon continue pour parvenir aux essais cliniques randomisés, progressant d'ailleurs souvent lors d'études de vaccins.^[223]

3. Exemple d'efficacité vaccinale sérologique et épidémiologique

Les vaccins recombinants contre l'hépatite B actuellement utilisés sont hautement immunogènes. Les anticorps dirigés contre les antigènes d'enveloppe apparaissent environ un mois après la troisième injection chez plus de 90 % des sujets vaccinés, avec des titres considérés comme protecteurs [titre anti-HBs supérieur ou égal à 10 mUI/ml]. Les titres sont souvent très élevés, dépassant 1000 mUI/ml. Cette séroconversion témoigne de l'acquisition d'une mémoire immunitaire solide démontrée in vivo et in vitro. Ainsi, la diminution du titre des anticorps anti-HBs sous le seuil de 10 mUI/ml ne doit plus être considérée comme une perte d'immunité. Une surveillance de la réponse immune post vaccinale a permis de cerner les facteurs de moindre réponse à la vaccination tels que l'âge [au-delà d'environ 40 ans], le sexe [masculin], l'obésité, le tabagisme et certains groupes HLA.

L'efficacité de la vaccination contre l'hépatite B ne se limite pas à la prévention de l'infection par le VHB mais aussi de ses complications, en particulier les cancers primitifs du foie, l'hépatite Delta^{, [225]}

Chapitre 8

LA VACCINATION AU MAROC

1 L'historique

L'histoire de la vaccination au Maroc remonte à l'année 1929 avec l'introduction du vaccin contre la variole. En 1949, le BCG a été introduit et demeurait l'unique vaccin administré jusqu'en 1963 où il y a eu la création d'une ébauche de programme d'immunisation en ajoutant le vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la coqueluche.

Le premier renforcement de ce programme a eu lieu entre 1964 et 1967 par une campagne de vaccination contre la poliomyélite dans les grandes villes du pays. A l'occasion de la création du PEV [programme élargie de vaccination] en 1981, la première évaluation de la couverture vaccinale des enfants de moins de 5 ans montrait qu'à peine un enfant sur deux était vacciné. Il a fallu attendre 1987 pour voir naître un programme national d'immunisation bien structuré et disposant d'une stratégie fondée sur des campagnes annuelles à l'échelle nationale. Ainsi, le taux de couverture est passé à 80%. L'année 1992 a connu le lancement de l'initiative d'indépendance vaccinale entre le Ministère de la Santé et l'Unicef grâce aux efforts conjoints du Directeur exécutif de l'UNICEF et du Roi du Maroc, Hassan II. Depuis, le Maroc a acquis une autonomie financière pour l'acquisition de ses vaccins et continue jusqu'à présent à se les procurer à travers l'UNICEF. En parallèle, de nouveaux vaccins ont été introduits au calendrier national : vaccin contre l'hépatite B en 1999, vaccin combiné contre la rougeole et la rubéole en 2003, vaccin contre *l'haemophilus influenzae* en 2006 et récemment, en 2010 le vaccin contre le Pneumocoque et le Rotavirus. Ce renforcement s'est traduit par une augmentation conséquente du budget destiné à l'achat des vaccins qui est passé de 38 millions de DH en 2000 à 80 millions de DH en 2006. ^[228]

2. Le PROGRAMME NATIONAL D'IMMUNISATION

2.1 Les objectifs

- objectif général:

Contribuer à la réduction de la mortalité et de la morbidité néonatale et infantile-juvénile.

- Objectifs spécifiques:

Atteindre et maintenir une couverture vaccinale uniforme supérieure ou égale à 95 % par antigène et par niveau [province, C/S et dispensaires] et par milieu [urbain et rural]: BCG, VPO3, DTC-Hib3, HB3 VAR, RR et rappels DTC-VPO.

2.2 Les perspectives du PNI

Le Maroc a atteint une couverture vaccinale appréciable. Il oeuvre pour l'améliorer au niveau rural et périurbain en réduisant les disparités entre les différents milieux. Ces réalisations permettent d'envisager les perspectives les plus ambitieuses, en particulier:

- Atteindre les objectifs du programme dans les délais projetés.
- Rendre les activités permanentes plus performantes.
- Veiller à ce que l'ensemble des enfants reçoivent tous les antigènes conformément au calendrier de vaccination.
- Sensibiliser et encourager les parents pour la conservation des carnets de santé et les cartes de vaccination.
- Réduire au maximum les occasions manquées pour les enfants et les femmes à chaque contact avec le système de santé par la vérification du statut vaccinal.
- Impliquer davantage le secteur privé comme partenaire dans le programme permanent.
- Faire aboutir la législation nationale dans le domaine de la vaccination.

- Généraliser l'utilisation du matériel à usage unique : seringue autobloquante.
- Renforcer le processus de régionalisation de la gestion du programme.
- Prévoir un calendrier commun à l'échelle nationale pour les 2 secteurs publics et privés .
- Promouvoir la vaccination à l'adulte [grippe, tétanos].

2.3-Les stratégies vaccinales

Les stratégies adoptées par le Programme National d'Immunisation ont pour objectif d'atteindre une couverture vaccinale satisfaisante et uniforme à tous les niveaux. L'application de la stratégie vaccinale s'appuie sur les structures de base de la couverture sanitaire.

2.3.1-La stratégie fixe:

Elle s'adresse à une population ayant des facilités d'accès aux formations sanitaires. Des séances de vaccination sont programmées et réalisées régulièrement au niveau de toutes les formations sanitaires du Réseau de Soins de Santé de Base. La fréquence de ces séances est fonction de l'objectif arrêté mensuellement pour chaque structure.

Le secteur privé [cabinets de médecins, de sages-femmes et d'infirmier[e]s] joue également un rôle dans la réalisation des actes vaccinaux, ce qui contribue à l'amélioration de l'accessibilité aux prestations vaccinales.

2.3.2-La stratégie mobile:

Cette stratégie inclut deux modes de couverture :

a.La vaccination par itinérance:

Dans le cadre de ce mode, l'infirmier itinérant opère par:

- la relance des femmes et des enfants non ou incomplètement vaccinés qu'il réfère aux formations sanitaires.
- la vaccination des femmes et des enfants non ou incomplètement vaccinés qu'il rassemble au niveau d'un point de contact.

b .La vaccination par équipe mobile:

Une équipe composée d'un médecin et d'au moins deux infirmier[e]s se déplace par véhicule pour couvrir les zones éloignées. L'équipe mobile reste efficace mais suppose la disponibilité des moyens de transport, de carburant et d'équipements adéquats pour répondre aux besoins de la population [intégration des activités]. Elle assure la vaccination des femmes et des enfants non ou incomplètement vaccinés au niveau des points de rassemblement selon un programme préétabli.

c.La vaccination par mini-campagne

Cette activité est limitée dans le temps et l'espace et concerne les localités ou un ensemble de localités ayant une couverture vaccinale basse.

Depuis 1987, le Maroc organise chaque année des Journées Nationales de Vaccination [JNV] contre les maladies cibles de l'enfant. Grâce à cette stratégie, notre pays a pu améliorer la couverture vaccinale et la maintenir à un niveau élevé. Les JNV ont permis de prendre en charge les enfants et les femmes ayant échappé au programme permanent ou ayant abandonné leur vaccination.

3 Le calendrier national de vaccination

3.1. Calendrier vaccinal de l'enfant

En général, on recommande l'administration des vaccins aux enfants du groupe d'âge le plus jeune possible, dès qu'ils peuvent développer une réponse immunitaire satisfaisante compte tenu de leur risque de contracter la maladie. De plus, l'administration des vaccins en bas âge facilite l'atteinte des niveaux de couverture vaccinale élevés.

Le calendrier de vaccination des enfants recommandé par l'OMS et l'UNICEF, appliqué actuellement au Maroc par le Ministère de la Santé est le suivant:

Tableau 5 : Calendrier de vaccination de l'enfant dans le secteur public^[22]

Âge de l'enfant	Vaccins
A la naissance	BCG + VPO [zéro] + HB1
6 semaines	DTCP1 + HB 1 + HB2
10 semaines	DTC P2 + HB 2
14 semaines	DTCP 3 + HB 3
9 mois	VAR + HB3
18 mois	premier rappel de DTC P
6ans	RR

Autres calendriers vaccinaux sont recommandés selon les appréciations des médecins du secteur privé exemple :

Tableau 6 : Calendrier de vaccination de l'enfant dans le secteur privé [22']

Âge de l'enfant	Vaccins
A la naissance	BCG + VPO [zéro] + HB1
6 semaines - 2 mois	DTCP1 + HB2 + Hib*1
10 semaines - 3 mois	DTCP2 + Hib2
14 semaines - 4 mois	DTCP3 + Hib3
12 mois	VAR + HB3
18 mois	1er rappel DTCP
5 ans plus tard	ROR+ 2ème rappel DTCP
Tous les 5 à 10 ans	Rappels DTP puis TP

Autres vaccins indiqués:

Vaccin contre le pneumocoque, vaccin contre le méningocoque, vaccin contre la varicelle et vaccin contre la grippe.

3.2. Calendrier de la femme en âge de procréer

La vaccination antitétanique des femmes en âge de procréer doit inclure une première dose au premier contact médicale, une deuxième à quatre semaines après et une troisième à six mois après la deuxième. Des titres protecteurs en anticorps sont obtenus chez 80 à 90% des femmes à la suite de l'administration de la deuxième dose et chez 95 à 98% des femmes après la troisième dose. Cette vaccination offre une protection pour environ cinq ans. La quatrième et la cinquième prolonge la durée de l'immunité d'environ dix à vingt ans respectivement.

On doit tenir compte des vaccinations données durant l'enfance .Une femme qui aurait complété sa vaccination de l'enfance commencera sa vaccination VAT au niveau de VAT3.

Tableau 7 : Calendrier de vaccination de la femme en âge de procréer ^[22']

Dose	Quand	Durée de protection
VAT1	Dès que possible chez la femme en âge de procréer ou le plus tôt possible au cours de la grossesse	0
VAT2	Au moins quatre semaines après VAT1	3ans
VAT3	Au moins six mois après VAT2 ou au cours d'une grossesse ultérieure	5ans
VAT4	Au moins un an après VAT 3ou au cours d'une grossesse ultérieure	10ans
VAT5	Au moins un an après VAT4 au cours d'une grossesse ultérieure.	

VAT : vaccin anti-tétanique

3.3. Calendrier vaccinal du sujet âgé

Tableau 8: Calendrier de vaccination du sujet âgé [22']

Périodicité	Vaccins
Une fois par an	la vaccination antigrippale
Tous les 5 à 10 ans	la vaccination antipneumococcique
Tous les 10 ans	la vaccination antitétanique, antipoliomyélitique et antidiphtérique

4 Suivi de la politique vaccinale

4.1 .Mesure de la couverture vaccinale

Cette mesure ne répond pas à des procédures ou des outils standardisés. Elle est étroitement liée au système de santé. Dans les pays où les vaccinations sont délivrées par les structures de l'état, la mesure de la couverture vaccinale est facilement mise en place par des outils de recueil de données d'activité vaccinale. En pratique, la mesure de la couverture dépend des caractéristiques de chaque vaccination y compris le nombre de dose, l'âge et la population ciblée. [233]

Elle s'effectue principalement pour les nourrissons, sur la base des certificats de santé des enfants de 2 ans, regroupés au niveau départemental par les services de protection maternelle infantile PMI. Ces enquêtes fournissent donc tous les trois ans des données de couverture chez les enfants de 5-6 ans, 10-11 ans et 13-15 ans. Il n'existe pas de données régulières de couverture vaccinale au niveau national chez l'adolescent ou chez l'adulte, en dehors des études réalisées dans certaines tranches d'âge ou catégories de population [les pèlerins, les militaires] ou pour certains vaccins [la rage]. [23']

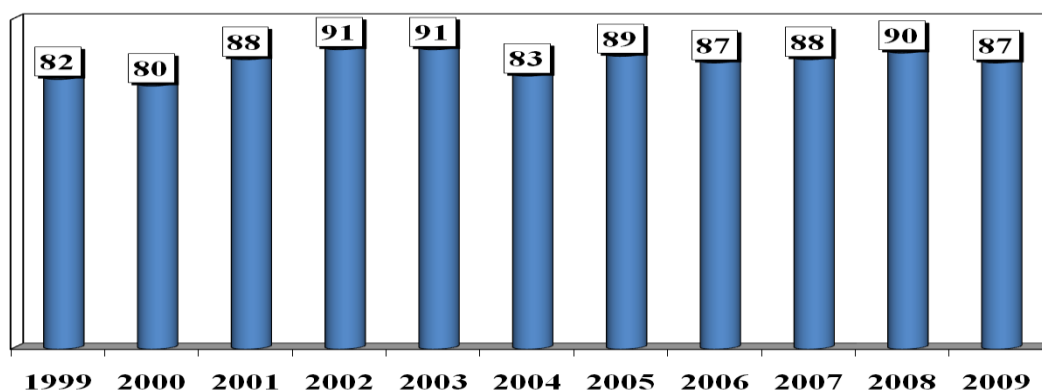
4.1.1 Le Tétanos néonatal

On considère qu'un enfant est protégé à la naissance contre le tétanos néonatal s'il naît pendant la période de protection conférée à la mère par son statut vaccinal [c'est à- dire conformément au calendrier d'administration de 5 doses].



L'évaluation de la protection est faite par examen du carnet de vaccination de la mère. La méthode de détermination de la protection du nouveau-né à la naissance est plus précise que la méthode administrative du calcul de la couverture vaccinale des femmes. ^[230]

FIGURE n° 11: Evolution du pourcentage des enfants nés protégés contre le tétanos néonatal [1999/2009]

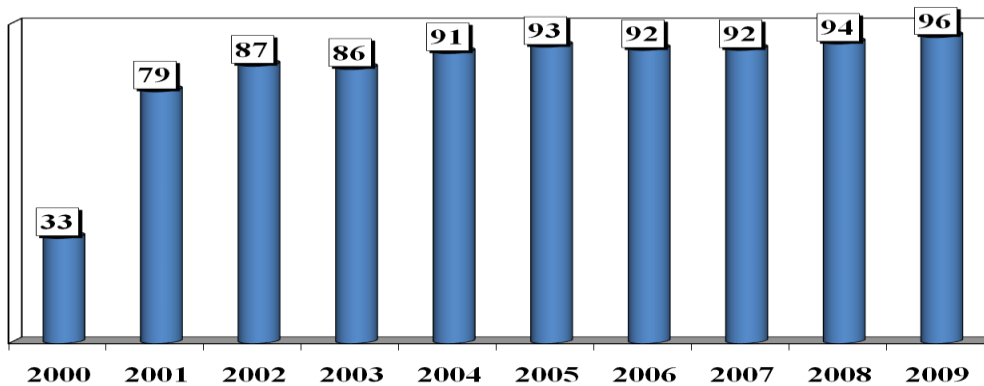


Le Maroc est le premier pays de la Région OMS de la Méditerranée orientale [EMRO] à évaluer et à démontrer, formellement, qu'il est parvenu à éliminer le Tétanos Néonatal. Ceci est confirmé par des enquêtes en communauté de suivi d'élimination du Tétanos Néonatal mené par l'OMS et l'UNICEF ^[232] ainsi que le taux de couverture élevé des enfants nés protégés qui varie de 80% en 2000 à 87% en 2009 avec un maximum de 91% en 2002-2003 [voir annexe 18].

4.1.2 L'*Haemophilus influenzae*

Depuis l'introduction du vaccin contre *l'Haemophilus influenzae* dans les combinaisons hexavalentes indiquées aux enfants l'incidence de la maladie a considérablement diminué suite à l'élévation de la couverture vaccinale qui est arrivée à 95% en 2009.

FIGURE n° 12: Evolution du taux de couverture vaccinale par le HB3 [2000/2009]



4.2 Surveillance épidémiologique

La surveillance épidémiologique constitue le principal outil d'évaluation de la mise en œuvre de la politique vaccinale et permet de s'assurer des progrès de réduction de l'incidence ou de la mortalité des maladies.

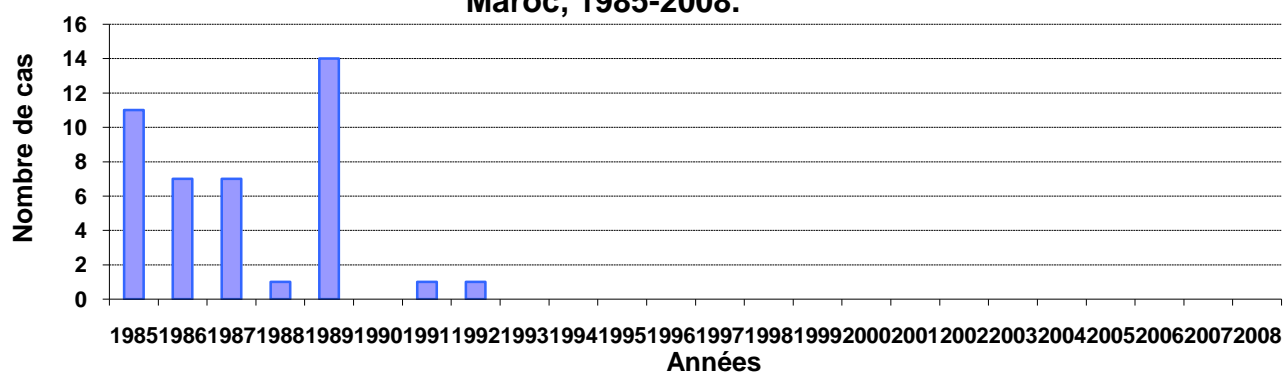
En comparant l'incidence de la maladie avant la vaccination et au fur et à mesure de l'augmentation de la couverture, l'impact de la vaccination devient de plus en plus évident. La surveillance épidémiologique des maladies à prévention vaccinale se base sur plusieurs systèmes de recueil des données notamment les réseaux de médecins généralistes : réseau «Sentinelles» qui recueillent les données sur les hépatites, les syndromes grippaux, la rougeole, les oreillons, la varicelle et la grippe.

La notification obligatoire des maladies infectieuses [la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la tuberculose, l'hépatite B aiguë, la fièvre jaune, la fièvre typhoïde et la paratyphoïde, les infections invasives à méningocoque, la rage, la rougeole, hépatite A aiguë et en 2010 la grippe H1N1] est devenue la mission de tous les intervenants de santé dans le public et le privé. Ces notifications sont recueillies par les directions départementales des affaires sanitaires et sociales [Ddass], et analysées au niveau national par la direction de l'épidémiologie et de lutte contre les maladies. ^[242]

- La Diphtérie

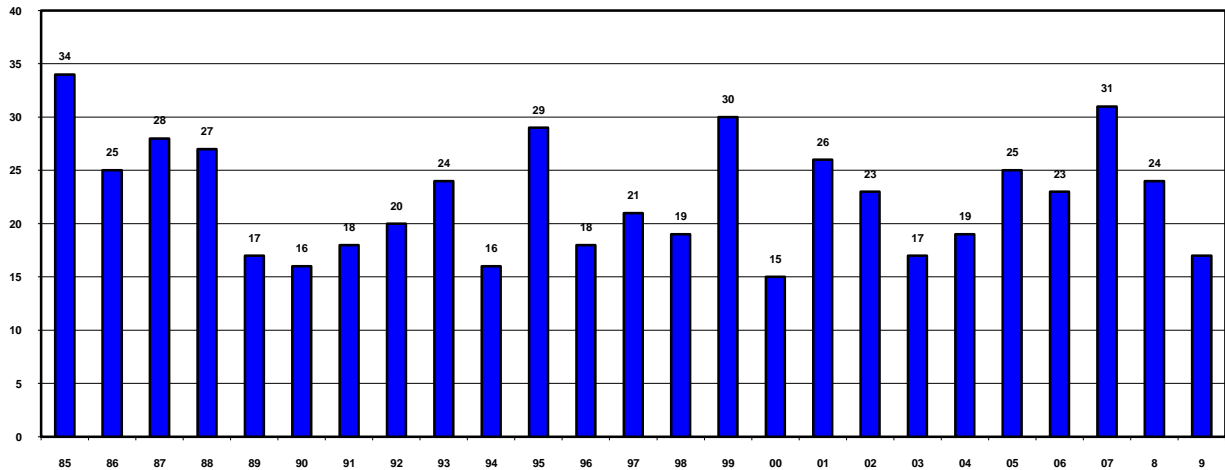
Dans notre pays, grâce aux efforts de vaccination menés par le ministère de la santé aucun cas de diphtérie n'a été dépisté depuis 1992 .Cependant, la vigilance doit être de rigueur et la surveillance doit être consolidée surtout en présence d'une épidémie dans les pays de l'Europe de l'est et de l'Asie Centrale .

**figure n°13: Evolution annuelle des cas de Diphtérie
Maroc, 1985-2008.**



Les réseaux des laboratoires et des hôpitaux sont en collaboration avec le centre national de référence dans le cas échéant des déclarations obligatoires des causes de décès.C'est le cas de la rage.

Figure 14 le nombre de cas de décès par la rage au Maroc



4.3. L'impact de la vaccination

L'utilisation des vaccins dans le cadre des programmes de vaccination à grande échelle est souvent associée à l'espoir de l'éradication de la maladie dans l'esprit des scientifiques et de la population .Or, l'analyse de chaque situation est nécessaire pour comprendre les possibilités qu'offre un vaccin sur le devenir d'une maladie. Ainsi, on distingue trois modalités évolutives très différentes : l'éradication, l'élimination et le contrôle.

- L'éradication est la réduction permanente à l'échelle mondiale d'une infection au taux 0%, ce qui suppose que l'on surveille activement la maladie. C'est le cas de la variole pour laquelle aucune action préventive n'est appliquée après l'obtention de la certification de l'éradication.
- L'élimination est également la réduction permanente à l'échelle mondiale d'une infection au taux 0% mais limitée à une région ou à un pays .Ce qui nécessite la surveillance et la prévention pour éviter la réimplantation du germe provenant des autres régions.

- Le contrôle est une réduction proche de l'élimination mais qui implique une action permanente pour que le germe circulant dans le pays ne réinfecte pas la population. ^[234]

4.3.1 L'éradication de la poliomyélite

En 1988, l'initiative mondiale pour l'éradication de la poliomyélite [GPEI], a été le fer de lance d'une campagne de soutien aux gouvernements des pays affectés par la poliomyélite en partenariat avec l'OMS, l'UNICEF, le Rotary International et le Center for Diseases Control and Prevention, pour les aider à vacciner chaque enfant contre le virus de la poliomyélite et afin de stopper la propagation de la maladie et d'offrir un monde sans poliomyélite pour tous les enfants. ^[241]

Le Maroc engagé dans ce projet d'éradication globale de la poliomyélite s'appuie sur des stratégies recommandées par l'OMS :

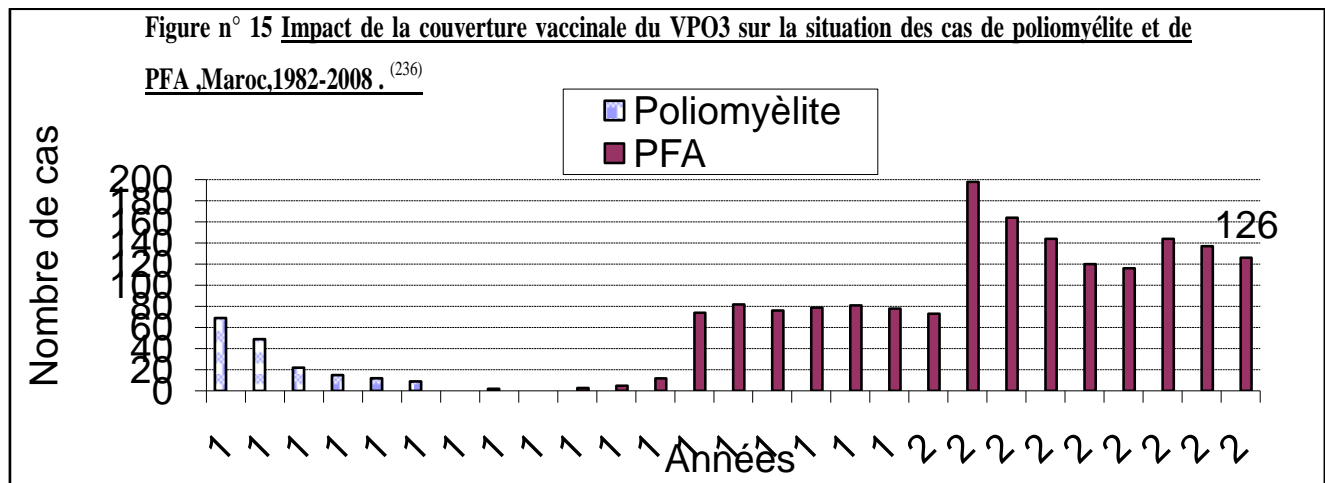
- L'immunisation systématique des nourrissons avec au moins trois doses de vaccin poliomyélitique oral.
- Les Journées Annuelles Nationales d'Immunisation [JNI], durant lesquelles deux doses supplémentaires de VPO sont administrées à tous les enfants de moins de 5 ans quel que soit leur état immunitaire antérieur.

NB : Environ deux tournées de JNI par an pendant trois années consécutives sont généralement nécessaires dans les pays où la poliomyélite est endémique.

- La surveillance au laboratoire microbiologique de tous les cas de paralysie flasque aiguë [PFA] : collecte et examen virologique de deux échantillons de selles pour chaque cas.
- Campagnes d'immunisation « au peigne fin » visant à administrer des doses supplémentaires de VPO lors des visites au porte-à-porte dans les régions où la transmission du poliovirus sauvage persiste. ^[235]

Ainsi depuis 1990, aucun cas de poliomyélite n'a été noté dans le royaume. En parallèle, la couverture vaccinale de la population est d'environ 95 % en

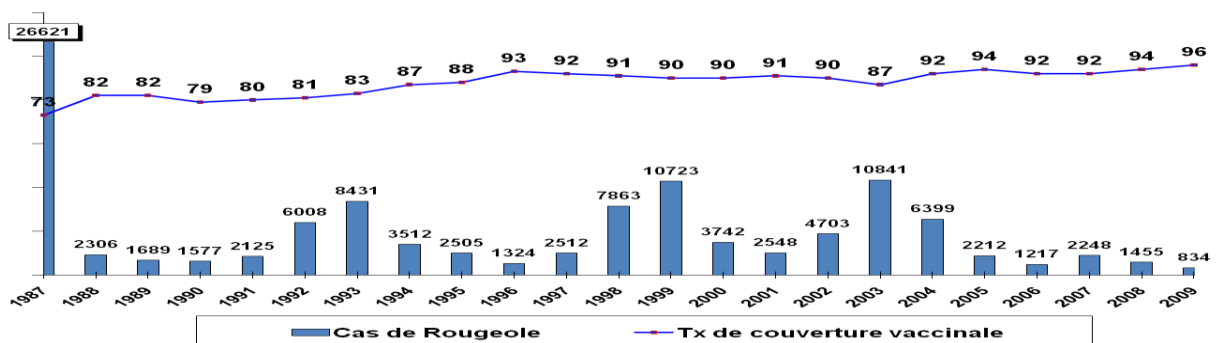
moyenne .Ce qui nous garantie l'élimination de la poliomyélite, en attente du certificat d'éradication et qui dépend des progrès élaborés par les pays EMRO.



4.3.2 L'élimination de la rougeole

Le ministère de la santé s'est fixé pour objectif en l'an 2005 d'éliminer la transmission autochtone de la rougeole, afin de réduire au maximum son incidence en tant que maladie et de l'éliminer en tant que cause de mortalité infantile .Cependant, malgré le taux de couverture élevée 95%, certains cas surgissent encore .Ce qui nécessite le renforcement de la surveillance épidémiologiques par l'identification des zones à haut risques.

Figure n°16 : Impact de la couverture vaccinale par le VAR sur la situation des cas de fièvres éruptives [1987/2009] [236]



4.4 Surveillance des effets secondaires

La pharmacovigilance est l'ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable résultant des médicaments y compris les vaccins. Elle est fondée, comme pour tous les médicaments, sur la « notification spontanée », fondamentale pour déclencher des alertes qui seront confirmées ou non par des études pharmacoépidémiologiques. Cette surveillance doit être le fruit d'une étroite collaboration entre tous les agents de santé. [235]

Tout médecin, chirurgien-dentiste, sage-femme ou pharmacien ayant constaté un effet indésirable grave ou inattendu susceptible d'être dû à un médicament qu'il l'ait ou non prescrit, doit en faire la déclaration immédiate au centre régional de pharmacovigilance [CRPV]. Cette déclaration des effets indésirables médicamenteux s'effectue à l'aide d'une fiche standard [voir Annexe19].

Les recommandations de la consultation de l'OMS en 2006 sur la surveillance mondiale des MAPI ont souligné la nécessité de renforcer la pharmacovigilance internationale pour ce qui concerne la qualité des données de notification des MAPI, la transmission de ces données par les pays, leur traitement et leur analyse, notamment la détection et l'action précoce.

Au Maroc, la pharmacovigilance est sous l'égide du Centre National de Pharmacovigilance qui a été créé au sein du Centre Anti-Poison du Maroc [Institut National d'Hygiène], au sein de la Direction de l'épidémiologie et de la lutte contre les maladies. En 1992, par la diffusion d'une circulaire ministérielle N° 2 DR/10 : le Centre marocain de Pharmacovigilance [CMPV] est reconnu et doit être avisé officiellement des effets indésirables des médicaments par les professionnels de Santé et l'industrie pharmaceutique. Dans la même année, il était admis comme 34ème membre du Centre International O.M.S de Pharmacovigilance [UMC]. La

vaccinovigilance n'a été abordée que plus tard en 1998-1999 où le CMPV est nommé point focal pour le recueil des réactions adverses aux vaccins par une circulaire ministérielle qui oblige les professionnels de santé à la déclaration des effets indésirables des vaccins. En 2002-2003, le CMPV a déménagé dans ses nouveaux locaux, il y eut la première édition des Bonnes Pratiques de Pharmacovigilance avec le soutien de l'OMS, faisant état de document officiel et ayant reçu l'approbation du Ministère de la Santé. [Voir Annexe20].

Parmi les rôles alloués au CMPV :

- Assurer la fonction de collecte, de validation et d'imputabilité des effets indésirables à l'échelle de la région.
- Assurer une mission d'information sur les produits de santé et les effets indésirables de la région.
- Documenter et valider toutes les notifications.
- Organiser une consultation spécialisée pour établir le diagnostic clinique et étiologique d'un effet indésirable chez un malade.
- Conduire les enquêtes et les études programmées par le comité technique de pharmacovigilance.
- Établir une banque de données sur les effets indésirables collectés dans la région.
- Communiquer mensuellement toutes les informations collectées au Centre National de Pharmacovigilance et de façon immédiate en cas d'effet grave. ^[25]

Les notifications d'effets indésirables des médicaments colligées par le Centre National de Pharmacovigilance sont en progression régulière. En 2004, les notifications spontanées d'effets indésirables prédominent et représentent 66.5% des observations contre 53% en 2003.

La collecte active des effets indésirables médicamenteux menée par le personnel du CMPV auprès des professionnels de santé représente 33.5%. Ceci est

le fruit d'une sensibilisation soutenue menée par le centre auprès des professionnels de santé et de l'industrie.

- Les notifications spontanées des professionnels de santé ont été colligées par le biais de :

- Boîtes postales [services hospitaliers du CHU Ibn Sina, syndicats des pharmaciens et centres régionaux de pharmacovigilance] dans 29% des cas.

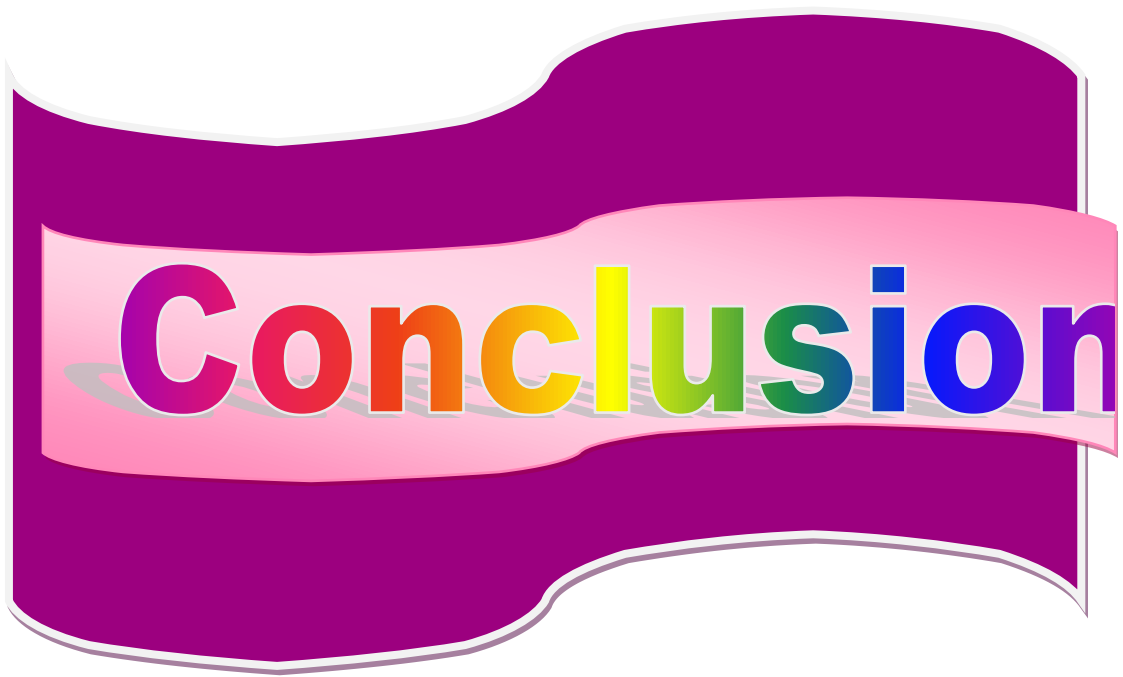
- Ligne téléphonique d'urgence du CAPM dans 43% des cas.

- Courrier Postal dans 19% des cas.

- Consultation sur place du patient dans 4.5% des cas.

Bien entendu, la collecte active des notifications d'effets indésirables effectuée dans le cadre de la visite systématique du personnel du CMPV dans les services collaborateurs du CHU ibn Sina a permis de recueillir 60% des cas, alors que le recueil effectué dans le cadre des études ou des enquêtes conduites par le CMPV représente 31 % des cas d'où l'intérêt de la collecte active. ^[25]

Enfin, la multiplication au cours de ces dix dernières années de produits vaccinaux pas toujours clairement identifiés, a rendu la notification des MAPI et l'interprétation de plus en plus complexe. D'ailleurs la nomenclature actuelle des vaccins et les systèmes de classification classiques ne permettent pas suffisamment de différencier les produits vaccinaux. ^[236]



Conclusion

Les vaccinations constituent une protection pour la santé publique, de sorte que l'État a rendu obligatoire un certain nombre de mesures préventives.

Certes, la vaccination des enfants limite, en premier lieu, la mortalité et réduit en second lieu l'incidence de la maladie. Cependant, elle reste insuffisante et même inefficace si d'autres vecteurs du virus sont présents, en l'occurrence, dans l'entourage des nouveau-nés notamment les parents et la fratrie.

Le personnel de santé, de crèches ou même des institutions d'hébergement des personnes sans foyer sont aussi sollicités à mettre à jour leurs vaccinations, qui s'inscrivent dans le cadre professionnel. Cela a un grand impact sur la collectivité des prématurés et des immunodéprimés. Par conséquent, la vigilance est nécessaire et les mesures de préventions vaccinales s'avèrent même obligatoires.

Ces recommandations ont été testées et confirmées pour toutes les catégories de populations lors des étapes de développement du vaccin et notamment pour leur innocuité et efficacité. Cependant, la surveillance du vaccin après commercialisation demeure indispensable pour limiter tous les risques inconnus. Il s'agit de la vaccinovigilance.

Bien que très rares, les accidents de vaccination peuvent parfois se révéler dramatiques [cas des encéphalopathies] ce qui peut engendrer le retrait du vaccin suspect du marché.

Or, la loi de santé publique visant à privilégier le bénéfice de la collectivité a entendu protéger les citoyens en prévoyant un régime d'indemnisation automatique favorable efficace et sûr.

En guise de conclusion, la vaccination restera la meilleure approche pour contrôler, éliminer et même éradiquer les maladies fatales de notre planète. Par ailleurs, il faut passer par l'interrogatoire comme tout acte médical pour éviter les contre indications et par la suite les diverses manifestations indésirables dont les conséquences restent incontrôlables.



ANNEXES

Annexe 1 : Les nouvelles technologies de préparation des vaccins humains ^[14]

Vaccins	Principe	Applications
Vaccins vivants atténués		
• Par réassortiment	Réassortiment génétique lors de co-infection en culture cellulaire entre : - le virus atténué - le virus sauvage apportant le(s) gène(s) codant pour les antigènes induisant une réponse immunitaire protectrice.	Virus à ARN segmenté ex : rotavirus, grippe.
• Thermosensibles	Virus capables de se multiplier à une température différente de 37°C, mutants thermosensibles adaptés au froid après passages successifs en culture cellulaire à basse température et réplication très réduite à 37°C.	Grippe, VRS.
• Par délétion génique	Manipulations génétiques (délétions) guidées par l'identification de gènes responsables de la virulence, de la colonisation, de la capacité à survivre dans les cellules hôtes.	HSV-1, <i>Shigella flexneri</i> , <i>Vibrio cholera</i> , <i>Salmonella typhi</i> .
Vaccins sous-unités		
• A base de protéine	Protéine recombinante : insertion du plasmide contenant le gène codant pour la protéine dans un système d'expression (levure, bactérie, baculovirus, eucaryote) permettant l'expression <i>in vitro</i> de la protéine.	HBV, HIV, Lyme, CMV, paludisme, HPV, charbon.
• Polysaccharidiques conjugués	Conjugaison du polysaccharide capsulaire à une protéine porteuse permettant une réponse immunitaire Th2 : immunogène chez l'enfant et mémoire.	- Applications actuelles : <i>Haemophilus influenzae</i> b, méningocoque (A, C, Y, W135), pneumocoque (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) - Applications futures: <i>S aureus</i> , <i>Strepto B</i> , <i>S. typhi</i> , <i>V. Cholera</i> 0139.
Vaccins ADN ou vaccins géniques		
• ADN « nu »	Introduction de l'ADN codant pour l'Ag identifié.	Maladies infectieuses (préventif et thérapeutique), cancer, maladies auto-immunes, allergie.
• Vecteur viral vivant recombinant : poxvirus, canarypox, adénovirus déficient, rougeole.	Permet des réponses humorales et cellulaires spécifiques de l'Ag. ADN « nu » ou ADN au sein d'un vecteur vivant non pathogène chez l'homme. Principe : apporter les Ag ciblés aux cellules immunitaires dans le cadre d'une infection.	
• Vecteur bactérien vivant recombinant : <i>Shigella</i> , <i>Salmonella</i> , <i>L. monocytogenes</i> .	Intégration dans le génome de l'organisme vecteur : - de(s) gène(s) codant pour le ou les Ag identifiés ; - de(s) gène(s) codant pour une cytokine permettant d'améliorer la réponse immunitaire.	

Annexe 2 : Calendrier des vaccinations recommandées chez les enfants et adolescents 2010 ^[76]

132 BEH 14-15 / 22 AVRIL 2010

3. Calendrier vaccinal 2010 – Tableaux synoptiques

3.1 Tableau des vaccinations recommandées chez les enfants et adolescents

	Vaccins contre	Naissance	2 mois	3 mois	4 mois	12 mois	16-18 mois	2 ans	6 ans	11-13 ans	14 ans	16-18 ans	
RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES	Diptérie (D), Tétanos (T) Poliovirus inactivé (Polio)		DT Polio	DT Polio	DT Polio		DT Polio		DT ¹ Polio	DT Polio		dT ² Polio	
	Coqueluche acellulaire (Ca)		Ca	Ca	Ca		Ca			Ca			
	<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)		Hib	Hib	Hib		Hib						
	Hépatite B (Hep B)		Hep B		Hep B		Hep B						
	Méningocoque C						1 dose						
	Pneumocoque (Pn conj ³)		Pn conj		Pn conj	Pn conj							
	Rougeole(R) Rubéole (R) Oreillons (O)					1 ^{ère} dose (à 9 mois si collectivité)	2 ^{ème} dose entre 13 et 23 mois (de 12 à 15 mois si collectivité)						
Papillomavirus humains (HPV)											3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2 mois, 6 mois (filles)		
RATTRAPAGE	Coqueluche acellulaire (ca)											1 dose dTcaPolio ⁴ si non vacciné à 11-13 ans	
	Hépatite B							3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois Ou 2 doses selon le schéma 0, 6 mois ⁵ de 11 à 15 ans révolus					
	Méningocoque C								1 dose ⁶				
	Papillomavirus humains (HPV)											3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes filles de 15 à 18 ans) ⁷	
	R R O							2 doses à au moins 1 mois d'intervalle si pas de vaccin antérieur ; 1 dose si une seule dose vaccinale antérieure					
POPULATIONS PARTICULIÈRES ET À RISQUE	BCC		1 dose recommandée dès la naissance si enfant à risque élevé de tuberculose ⁸										
	Grippe						1 dose annuelle si personne à risque ⁹ , à partir de l'âge de 6 mois						
	Hépatite A						2 doses selon le schéma 0, 6 mois si exposition à des risques particuliers ¹⁰ , à partir d'1 an						
	Hépatite B		Nouveau-né de mère Ag HBs positif ¹¹ : 3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois										3 doses selon le schéma 0, 1, 6 mois si risques ¹²
	Méningocoque C						1 dose ou 2 doses (plus rappel) selon l'âge, si exposition à un risque particulier ¹³						
	Pneumocoque								Si personne à risque: – entre 24 à 59 mois ¹⁵ : 2 doses de Pn conj et 1 dose de Pneumo 23, si non vaccinés antérieurement – à partir de 5 ans ¹⁶ : 1 dose de Pneumo 23 tous les 5 ans				
	Varicelle						2 doses ¹⁷ selon un schéma dépendant du vaccin utilisé, chez des enfants au contact de personnes à risque ou candidats à une greffe				2 doses chez adolescents ¹⁸ de 12 à 18 ans sans antécédent et sérologie négative (sérologie facultative)		

Nota bene : les vaccins indiqués sur fond rose existent sous forme combinée.

Annexe 3: Tableau des vaccinations recommandées chez les adultes en dehors des vaccinations liées à des risques professionnels^[76]

134 BEH 14-15 / 22 avril 2010

3.2 Tableau des vaccinations recommandées chez les adultes en dehors des vaccinations liées à des risques professionnels

	Vaccins contre	18-23 ans	24 ans	26-28 ans	30-45 ans	46-64 ans	≥ 65 ans
Recommandations générales	Diphthérie (d) Tétanos (T) Polymyérite (Polo)			1 dose dTPolo ¹ Substituer par 1 dose d'caPolo ⁴ si pas de vaccination coqueluche depuis 10 ans	1 dose dTPolo tous les 10 ans		
	Coqueluche acellulaire (ca)						
	Grippe						1 dose annuelle
Rattrapage	Coqueluche				Substituer une fois 1 dose d'caPolo en l'absence de vaccination antérieure à l'âge adulte		
	Méningocoque C	1 dose ²					
	Papillomavirus humains (HPV)	3 doses selon le schéma 0, 1 ou 2, 6 mois (jeunes femmes de 18 à 23 ans) ³					
	Rougeole (R) Rubéole (R) Oreillons (O)	1 dose chez les personnes âgées de 18 à 30 ans non vaccinées contre la rougeole					
	Rubéole				1 dose de RRO chez les femmes non vaccinées		
Populations particulières et à risque	Coqueluche acellulaire (ca)	1 dose de d'caPolo ⁴ une fois pour : Les adultes ayant le projet d'être parent (cocooning), les membres de la famille lors d'une grossesse et la mère en post-partum, (délai minimal de 2 ans entre 1 dose de d'Polo et 1 dose de d'caPolo)					
	Grippe	1 dose annuelle si risque particulier ⁵					
	Hépatite A	2 doses selon le schéma : 0, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁶					
	Hépatite B	3 doses selon le schéma : 0, 1, 6 mois si exposition à un risque particulier ⁷					
	Pneumocoque (vaccin Pn23)	1 dose tous les 5 ans si personne à risque élevé d'infection invasive à pneumocoque ⁸					
	Varicelle	2 doses ⁹ si risque particulier					

¹ d'Polo : vaccin combiné diphthérie, tétanos, polymyérite avec une dose réduite d'anatoxine diphthérique (d).

² Durant la période initiale de mise en place de la vaccination systématique des nourissons de 12 à 24 mois et, en attendant son impact optimal par la création d'une immunité de groupe, une vaccination de rattrapage selon le même schéma vaccinal à une dose est aussi recommandée jusqu'à l'âge de 24 ans révolus.

³ La vaccination est recommandée chez les jeunes femmes n'ayant pas eu de rapports sexuels ou au plus tard dans l'année suivant le début de leur vie sexuelle.

⁴ d'caPolo : vaccin combiné diphthérie, tétanos, polymyérite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphthérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

⁵ Pour les adultes, y compris les femmes enceintes, s'ils sont atteints de pathologies spécifiques : affections broncho-pulmonaires chroniques (dont asthme, dysplasie broncho-pulmonaire et mucoviscidose ; cardiopathies congénitales mal tolérées, insuffisances cardiaques graves et valvulopathies graves ; néphropathies chroniques graves, syndromes néphrotiques aigus et primitifs ; diabète, diabète insulino-dépendant ou non-insulino-dépendant ne pouvant être équilibré par le seul régime ; déficits immunitaires cellulaires (y compris infection à VIH). Pour l'entourage familial des nourissons âgés de moins de 6 mois avec des facteurs de risque ainsi que pour les personnes séjournant dans un établissement médico-social d'hébergement, quel que soit leur âge.

⁶ Sont concernés : a/ les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés ; b/ les personnes exposées à des risques particuliers : patients atteints de mucoviscidose, infectés chroniques par le virus de l'hépatite B ou porteurs d'une maladie chronique du foie (notamment dus au virus de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool) ; c/ les homosexuels masculins.

⁷ Sont concernés : a/ les jeunes des internats des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés ; b/ les adultes accueillis dans les institutions psychiatriques ; c/ les personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples ; d/ les toxicomanes utilisant des drogues parentérales ; e/ les personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou répétées (hémothéses, dialyses, insuffisants rénaux, candidats à une greffe d'organe...) ; f/ l'entourage d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs (famille vivant sous le même toit) ; g/ les partenaires sexuels d'un sujet infecté par le virus de l'hépatite B ou porteur chronique de l'antigène HBs ; h/ les personnes détenues qui peuvent cumuler un certain nombre de facteurs d'exposition au virus de l'hépatite B.

⁸ Sont concernés les personnes avec : a/ asplénie fonctionnelle ou splénectomie ; b/ diabète, diabète insulino-dépendant ; c/ infection à VIH ; d/ syndrome néphrotique ; e/ insuffisance respiratoire ; f/ insuffisance cardiaque ; g/ patients alcooliques avec hépatopathie chronique ; h/ des antécédents d'infection pulmonaire ou invasive à pneumocoque.

⁹ Le schéma vaccinal est de 2 doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé, quel que soit l'âge. La vaccination est recommandée chez les personnes sans antécédent de varicelle (contrôle sérologique possible) : en contact avec des personnes immunodéprimées, chez les femmes en âge de procréer ou dans les suites d'un accouchement et chez les adultes de plus de 18 ans dans les 3 jours qui suivent une exposition à la varicelle. La vaccination chez une femme en âge de procréer doit être précédée d'un test négatif de grossesse et une contraception efficace de 3 mois est recommandée après chaque dose de vaccin.

Annexe 4 : Calendrier de rattrapage des vaccinations recommandées pour les enfants, les adolescents, les adultes.^[76]

3.3 Calendrier de rattrapage des vaccinations recommandées de base pour les enfants à partir d'un an, les adolescents et les adultes JAMAIS VACCINÉS

Âge des personnes jamais vaccinées	Vaccins contre	Personnes concernées	Nombre de doses	Schémas de vaccination et délais minimum entre les doses	Rappel suivant
1 - 5 ans					
	Diphthérie (D), Tétanos (T), Polio Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	4	0, 2 mois, 8-12 mois	6-7 ans (ou ≥ 2 ans après le premier rappel)
	<i>Haemophilus influenzae b</i> (Hib)	Tous	1		
	Hépatite B	Tous	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
	Méningocoque C conjugué	Tous	1		
	Pneumocoque (vaccin conjugué)	Enfants âgés de 12 à 23 mois	2	0, 2 mois (intervalle d'au moins 2 mois entre les doses)	
	Rougeole (R), Rubiole (R), Oreillons (O)	Tous	2	0, 1 mois	
6 - 10 ans					
	D T Polio Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	4	0, 2 mois 8-12 mois	11-13 ans (ou ≥ 2 ans après le premier rappel)
	Hépatite B	Tous	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
	Méningocoque C conjugué	Tous	1		
	R R O	Tous	2	0, 1 mois	
11 - 15 ans					
	D T Polio Coqueluche acellulaire (Ca)	Tous	3	0, 2 mois, 8-12 mois	Tous les 10 ans : dTPolio, 1 dose avec Ca
	Hépatite B	Tous	2	0, 6 mois	
	Méningocoque C conjugué	Tous	1		
	Papillomavirus (HPV)	Toute jeune fille de 14 à 15 ans selon critères	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
	R R O	Jusqu'à 17 ans d'âge	2	0, 1 mois	
≥ 16 ans					
	d T Polio (d) ¹ 1 ^{ère} dose avec ca ²	Tous	3	0, 2 mois 8-12 mois	Tous les 10 ans : dTPolio
	Méningocoque C conjugué	Tous jusqu'à l'âge de 24 ans révolus	1		
	Papillomavirus (HPV)	Jeunes femmes de 16 à 23 ans selon critères	3	0, 1 ou 2 mois, 6 mois	
	R R O	De 18 à 30 ans d'âge	1		
	R R O	Femmes de 30 à 45 ans	1		

¹ dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite avec une charge réduite d'anatoxine diphtérique (d)

² dTPolio : vaccin combiné diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche avec des doses réduites d'anatoxine diphtérique (d) et d'antigènes coquelucheux (ca).

Annexe 5: Prise en charge des blessures potentiellement tétanigènes [Source d'après le BEH 1993 n°28]

Type de blessure	Patient non immunisé ou vaccination incomplète	Patient totalement immunisé	
		Délai depuis le dernier rappel	
		5 à 10 ans	> 10 ans
Mineure, propre	Commencer ou compléter la vaccination : anatoxine tétanique 0,5 ml	Pas d'injection	Anatoxine tétanique : 0,5 ml
Majeure, propre ou tétanigène	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 250 UI Dans l'autre bras: anatoxine tétanique*: 0,5 ml	Anatoxine tétanique : 0,5 ml	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 250 UI Dans l'autre bras: anatoxine tétanique*: 0,5 ml
Tétanigène, débridement retardé ou incomplet De plus de 20 heures Poids > 80 kg	Dans un bras : immunoglobuline tétanique humaine : 500 UI Dans l'autre bras : anatoxine tétanique*: 0,5 ml Antibiothérapie	Anatoxine tétanique : 0,5 ml	

ANNEXE 6 : Règlement sanitaire international

1. Les vaccins ou autres agents prophylactiques mentionnés à l'annexe 7 ou recommandés dans le présent Règlement doivent être de qualité satisfaisante ; les vaccins et agents prophylactiques prescrits par l'OMS doivent être soumis à son approbation .
Sur demande, l'Etat Partie fournit à l'OMS des éléments appropriés attestant l'adéquation des vaccins et agents prophylactiques administrés sur son territoire en vertu du présent Règlement.
2. Les personnes à qui des vaccins ou autres agents prophylactiques sont administrés en vertu du présent Règlement reçoivent un certificat international de vaccination ou un certificat attestant l'administration d'une prophylaxie [ci-après dénommé le « certificat »], conforme au modèle figurant dans la présente annexe. Ce modèle doit être scrupuleusement respecté.
3. Les certificats visés par la présente annexe ne sont valables que si le vaccin ou l'agent prophylactique utilisé a été approuvé par l'OMS.
4. Les certificats doivent être signés de la main du clinicien – médecin ou autre agent de santé agréé – qui supervise l'administration du vaccin ou de l'agent prophylactique ; ils doivent aussi porter le cachet officiel du centre habilité qui ne peut, toutefois, être considéré comme tenant lieu de signature.
5. Les certificats doivent être remplis intégralement en anglais ou en français ; ils peuvent l'être aussi, en plus, dans une autre langue.
6. Toute correction ou rature sur les certificats ou l'omission d'une quelconque des informations demandées peut entraîner leur nullité.
7. Les certificats sont individuels et ne doivent en aucun cas être utilisés à titre collectif. Les enfants doivent être munis de certificats distincts.
8. Lorsque le certificat est délivré à un enfant qui ne sait pas écrire, un de ses parents ou tuteurs doit le signer à sa place. La signature d'un illettré doit être remplacée, comme il est d'usage en pareil cas, par sa marque authentifiée par un tiers.
9. Si le clinicien responsable est d'avis que la vaccination ou l'administration d'une prophylaxie est contre-indiquée pour des raisons médicales, il remet à l'intéressé un certificat de contre-indication dûment motivé, rédigé en anglais ou en français et, le cas échéant, dans une autre langue en plus de l'anglais ou du français, que les autorités compétentes du lieu d'arrivée doivent prendre en compte. Le clinicien responsable et les autorités compétentes informent l'intéressé de tout risque associé à la non-vaccination ou à la non-utilisation de la prophylaxie .
10. Un document équivalent délivré par les forces armées à un membre actif de ces forces sera accepté en lieu et place d'un certificat international conforme au modèle figurant dans la présente annexe :
 - a] s'il contient des informations médicales essentiellement identiques à celles requises dans le modèle ; et
 - b] s'il indique en anglais ou en français, et le cas échéant dans une autre langue en plus de l'anglais ou du français, la nature et la date de la vaccination ou de l'administration de la prophylaxie, et s'il est délivré conformément au présent paragraphe.

ANNEXE 7 :

Modèle de certificat international de vaccination ou certificat attestant l'administration d'une prophylaxie

Nous certifions que [nom] né[e]
le....., de sexe
et de nationalité, document d'identification
national, le cas échéant
dont la signature suit
a été vacciné[e] ou a reçu des agents prophylactiques à la date indiquée
contre :

[nom de la maladie ou de
l'affection].....
conformément au Règlement sanitaire international.

Vaccin ou agent prophylactique

Date

Signature et titre du clinicien responsable

**Fabricant du vaccin ou de l'agent prophylactique et
numéro du lot**

Certificat valable à partir du : **jusqu'au :**

Cachet officiel du centre habilité

Ce certificat n'est valable que si le vaccin ou l'agent prophylactique
utilisé a été approuvé par
l'Organisation mondiale de la Santé.

Ce certificat doit être signé de la main du clinicien – médecin ou autre
agent de santé agréé – qui supervise l'administration du vaccin ou de
l'agent prophylactique ; il doit aussi porter le cachet officiel du centre
habilité qui ne peut, toutefois, être considéré comme tenant lieu de
signature.

Toute correction ou rature sur le certificat ou l'omission d'une
quelconque des informations demandées peut entraîner sa nullité.

Ce certificat est valable jusqu'à la date indiquée pour le vaccin ou l'agent
prophylactique administré.

Il doit être établi intégralement en anglais ou en français. Le même
certificat peut aussi être établi dans une autre langue, en plus de l'anglais
ou du français.

ANNEXE 8 : Prescriptions concernant la vaccination ou la prophylaxie contre certaines maladies.

1. En plus des éventuelles recommandations concernant la vaccination ou l'administration d'une prophylaxie, l'entrée des voyageurs dans un Etat Partie peut être subordonnée à la présentation de la preuve de la vaccination ou de l'administration d'une prophylaxie contre les maladies suivantes expressément désignées par le présent Règlement :

Fièvre jaune.

2. Considérations et prescriptions concernant la vaccination contre la fièvre jaune :

a) Aux fins de la présente annexe,

i) la période d'incubation de la fièvre jaune est de six jours ;

ii) les vaccins anti-amarils approuvés par l'OMS confèrent une protection contre l'infection qui prend effet 10 jours après l'administration du vaccin ;

iii) cette protection dure 10 ans ;

iv) la validité d'un certificat de vaccination contre la fièvre jaune est de 10 ans, à compter du dixième jour suivant la date de vaccination ou, dans le cas d'une revaccination au cours de cette période de 10 ans, à compter de la date de revaccination.

b) La vaccination contre la fièvre jaune peut être exigée de tout voyageur quittant une zone dans laquelle l'Organisation a déterminé qu'il existe un risque de transmission de la fièvre Jaune.

c) Un voyageur muni d'un certificat de vaccination anti-amaril non encore valable peut être autorisé à partir, mais les dispositions du paragraphe 2.h) de la présente annexe peuvent lui être appliquées à l'arrivée.

d) Un voyageur muni d'un certificat valable de vaccination contre la fièvre jaune ne doit pas être considéré comme suspect, même s'il provient d'une zone dans laquelle l'Organisation a établi qu'il existe un risque de transmission de la fièvre jaune.

e) le vaccin anti-amaril utilisé doit être approuvé par l'Organisation.

f) Les Etats Parties désignent des centres déterminés de vaccination anti-amaril sur leur territoire pour garantir la qualité et la sécurité des procédures et des matériels utilisés.

g) Toute personne employée à un point d'entrée dans une zone dans laquelle l'Organisation a établi qu'il existe un risque de transmission de la fièvre jaune, ainsi que tout membre de l'équipage d'un moyen de transport qui utilise ce point d'entrée, doivent être munis d'un certificat valable de vaccination contre la fièvre jaune.

h) Un Etat Partie sur le territoire duquel des vecteurs de la fièvre jaune sont présents peut exiger qu'un voyageur en provenance d'une zone dans laquelle l'Organisation a établi qu'il existe un risque de transmission de la fièvre jaune soit, s'il n'est pas en mesure de présenter un certificat valable de vaccination anti-amaril, mis en quarantaine pendant un maximum de six jours à compter de la date de la dernière exposition possible à l'infection, à moins que son certificat de vaccination ne soit devenu valable entre-temps.

i) Les voyageurs en possession d'un certificat d'exemption de vaccination anti-amaril signé par un médecin autorisé ou un agent de santé agréé peuvent néanmoins être autorisés à entrer sur le territoire, sous réserve des dispositions de l'alinéa précédent de la présente annexe et pour autant qu'ils aient reçu des informations sur la protection contre les vecteurs de la fièvre jaune. Les voyageurs qui n'ont pas été mis en quarantaine peuvent être tenus de signaler tout symptôme fébrile ou tout autre symptôme pertinent à l'autorité compétente et placés sous surveillance.

Annexe9 : Prévention de l'hépatite B chez les prématurés ^[137]

Prévention de l'hépatite B chez les nouveau nés à terme et prématurés

	Mère AgHBs -	Mère AgHBs +		Statut HBs de la mère inconnu ⁽¹⁾	
		≤2 kg ou ≤32 semaines	>2 kg > 32 semaines	≤2 kg ou ≤32 semaines	>2 kg > 32 semaines
Terme/poids	Indifférent				
A la naissance ⁽²⁾		1ère dose de vaccin ⁽³⁾ Immuno-globulines ⁽⁴⁾	1ère dose de vaccin ⁽³⁾ Immuno-globulines ⁽⁴⁾	1ère dose de vaccin ⁽³⁾ Immuno-globulines ⁽⁴⁾	1ère dose de vaccin ⁽³⁾ Immuno-globulines ⁽⁴⁾
Dans la semaine					Immuno-globulines ⁽⁴⁾ si Ag HBs +
Schémas vaccinaux (mois de vie)	Se reporter au calendrier vaccinal	0	0	0	0
		1	1	1	1
		2	6	2	6
		6		6	
Contrôle Ag HBs et Ac anti-HBs au mieux 1 à 4 mois après la dernière dose de vaccin	Non	Oui	Oui	Uniquement si la mère était porteuse de l'AgHBs	

(1) Faire la recherche de l'Ag HBs le jour de l'accouchement

(2) A la naissance : vent être le plus tôt possible, si possible dans les 12 premières heures et après la toilette de l'enfant

(3) Privilégier les vaccins Engerix B008 ou Genévac B0

(4) Immuno-globulines spécifiques anti HBs (100 UI IM en un autre site que le vaccin)

Adapté à partir de :

Guide des vaccinations 2003, disponible sur le site www.sante.gouv.fr

Saxi TN, and the committee on infectious diseases. American Academy of Pediatrics. Immunization of preterm and low birth weight infants. Pediatrics 2003; 112: 193-8.

Cohen R, Guerin N. Vaccination du prématuré. Médecine&Enfance 2006;26:30-3

Annexe10 : Vaccination des adultes infectés par le VIH. ^[145]

TABLEAU II

Vaccination des adultes infectés par le VIH

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

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

Annexe11 : Vaccinations antibactériennes et antivirales des adultes transplantés d'organe solide

Vaccination	Recommandation pour les personnes transplantées d'organe solide
Pneumocoque	Avant et après transplantation Rappels tous les 2- 5ans
tétanos, diphtérie, polio	Avant et après vaccination Intervalle rappel?
Haemophilus influenzae B	Avant et après transplantation?
Grippe	Avant et après transplantation Vaccination de l'entourage
hépatite A	Avant et après transplantation - transplantés hépatiques - voyageurs en zone d'endémie, personnes à risque
hépatite B	Avant et après transplantation. Le plus tôt possible avant vaccination

Duchini A et al, Clin Microbiol Rev 2003; 16[3] : 357-364.

Annexe12 : Vaccination antibactérienne et antivirale des adultes greffés de moelle.

Vaccination	Indications	Schéma vaccinal
Grippe	4-6 mois post-greffe	standard
Polio inactivé	Tous les patients à M6- M12	3 doses [1 – 3 mois] 3 doses
VHB	Patients à risque à M6- M12	2 doses
VHA		
ROR	Pas de donnée, patients à risque	
Varicelle	CI jusqu'à M24, Indications particulières	
	Avant la greffe chez sujets VZV négatifs CI avant M24	

Ljungman P et al, Bone Marrow Transplant MMWR 2005 ; 49[35] : 737-746.

Annexe 13: Vaccinations en milieu professionnel

Domaine concerné	Professionnels concernés	Vaccinations obligatoires (Obl) ou recommandées (Rec) selon les professions exercées																				
		BCG	DT Polio	Coqueluche	Grippe saison.	Hépatite A	Hépatite B	Legionellose	Rage	Rougeole (vaccin RRO)	Typhoïde	Varicelle										
Santé	Étudiants des professions médicales, paramédicales ou pharmaceutiques	Obl	Obl	Rac	Rac																	
	Professionnels des établissements ou organismes de prévention et /ou de soins (liste selon arrêté du 15 mars 1991)	Obl (exposés)	Obl	Rac	Rac									Rac (>30 ans, sans ATCD et stéréogénif)							Rac (sans ATCD, stéréogénif)	
	Professionnels libéraux n'exerçant pas en établissements ou organismes de prévention et/ ou de soins		Rac	Rac	Rac																	
	Personnels des laboratoires d'analyses médicales exposés aux risques de contamination : manipulant du matériel contaminé ou susceptible de l'être (cf. chap 2-12 et 2-15)	Obl	Obl											Rac (exposés)								Obl (exposés)
	Personnels des entreprises de transport sanitaire	Obl	Obl			Rac																
	Services communaux d'hygiène et de santé	Obl	Obl																			
Secours	Personnels des services de secours et d'incendie (SDIS)	Obl	Obl																			
	Secouristes																					
Services funéraires	Personnels des entreprises de pompes funèbres, des entreprises de transports de corps avant mise en bière		Obl																			
Social et médico-social	Personnels des établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapés	Obl	Obl			Rac																
	Personnels des établissements et services d'hébergement pour adultes handicapés	Obl	Obl																			
	Personnels des établissements d'hébergement pour personnes âgées	Obl (exposés)	Obl			Rac																
	Personnels des services sanitaires de maintien à domicile pour personnes âgées	Obl (exposés)	Obl			Rac																
	Personnel des établissements de garde d'enfants d'âge pré-scolaire (crèches, halles garderie,...)	Obl	Obl	Rac		Rac																Rac (sans ATCD, stéréogénif)
	Assistants maternelles	Obl		Rac		Rac																Rac (sans ATCD, stéréogénif)
	Personnels des établissements et services sociaux concourant à la protection de l'enfance	Obl	Obl	Rac (petite enfance)																		Rac (sans ATCD stéréogénif) (petite enfance)
Personnels des établissements, services ou centres sociaux et personnes inscrites dans les établissements préparant aux professions à caractère social	Obl																				Rac (sans ATCD, stéréogénif)	

Obl = obligatoire Rac = recommandé Exposés = à un risque professionnel évalué par médecin du travail

Domaine concerné	Professionnels concernés	BCG	DT Polio	Coqueluche	Grippe saison.	Hépatite A	Hépatite B	Leptospirose	Rage	Rougeole (vaccin RRO)	Typhoïde	Varicelle
Education nationale	Personnels exerçant dans les écoles maternelles	Obl										
Services aux particuliers	Personnels des blanchisseries,		Obl				Obl (exposés)					
	Personnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective					Rec						
	Tatoueurs						Rec					
Assainissement / Environnement	Personnels de traitement des eaux usées (dont stations d'épuration)					Rec		Rec (exposés)				
	Egoutiers						Rec	Rec (exposés)				
	Eboueurs						Rec					
Police	Policiers						Rec					
Justice et administration pénitentiaire	Personnels des établissements pénitentiaires (gardiens de prison)	Obl					Rec					
	Personnels des services de probation et des établissements ou services de la protection judiciaire de la jeunesse	Obl										
Agriculture eaux, forêts et pêche, dont services vétérinaires	Personnels des services vétérinaires								Rec			
	Personnels manipulant du matériel pouvant être contaminés par le virus rabique : équarisseurs, personnels des fourrières, naturalistes, taxidermistes, gardes-chasse, gardes forestiers, personnels des abattoirs. (Cf. chap 2.12)								Rec			
	Personnes exerçant une activité professionnelle dans les cadres suivants : (cf.chap 2.8) - Curage et/ou entretien de canaux, étangs, lacs, rivières, voies navigables, berges, - Activités liées à la pisciculture en eaux douces, - Certaines activités spécifiques en eaux douces pratiquées par les pêcheurs professionnels, plongeurs professionnels, garde-pêche, - Certaines activités spécifiques aux DOM-TOM.								Rec (exposés)			
Tourisme et transports	Personnel navigant des bateaux de croisière et des avions				Rec							
	Personnel de l'industrie des voyages accompagnant des groupes de voyageurs (guides)				Rec							

Annexe 14 : Manifestations postvaccinales locales.

Manifestations cliniques	Vaccins en cause	Substances responsables	Exploration
Choc anaphylactique	DT-Cop	Anatoxine tétanique	Test cutané Vaccin* IgE **anatoxine
	ROR– Rubéole	Gélatine	Test cutané Vaccin* IgE** anti gélatine
		Ovalbumine	[c74 –PHADIA] IgE **ovalbumine - oeuf
	Engérix B	Saccharomyces cerevisiae	Test cutané Vaccin* Test cutané Vaccin*
Urticaire et oedème de Quincke	Grippe	Virus grippal	Test cutané Vaccin*
	Antitétanique seul ou associé	Formaldéhyde	Test cutané Vaccin*
		anatoxine tétanique	IgE** anatoxine IgE** formaldéhyde
Rage Mutagrip	Bêtapropionolactone	Test cutané Vaccin*	
Hépatite B			Ig E*

			*antipropionolactone
Phénomène d'Arthus	DTP – DT-Coq DTCP - Tetracoq	Antigène vaccinant	Recherche hyperimmunisation
Glomérulonéphrite par complexes immuns	Tétanos	Anatoxine tétanique	
Eczémas	DTP – DT-Coq Hevac B Engérix B	Formaldéhyde, mercuriothiolate,. hydroxyde d'aluminium	<i>Patch test</i> <i>constituant</i>
Nodules persistants	DTP – DT-Coq - DTCP -/ Tetracoq Hévac B	Hydroxyde d'aluminium	<i>Patch test</i>
Abcès récurrents stériles	DT-Coq	Anatoxine tétanique	

* Test cutané Vaccin : le vaccin est lui-même utilisé en *prick test* pur ou dilué à 1/10 si réaction grave puis si négatif en IDR à partir de la dilution 1/100e.

** La recherche des IgE spécifique n'est disponible que pour un nombre restreint d'allergène. Leur valeur prédictive positive est faible

Gallen C. Allergies et vaccins. Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique 2008; 48 [sup 1] : 39 - 44

Annexe15: Réactions vaccinales mineures courantes avec leur traitement] ^[169]

Vaccin	Réaction locale [douleur, tuméfaction, rougeur]	Fièvre	Irritabilité, mauvaise forme générale et symptômes non spécifiques
BCG	Courante	-	-
Hib	5 à 15%	2 à 10%	-
Hépatite B	adultes jusqu'à 30% enfants jusqu'à 5%	1 à 6%	-
Rougeole/RO R	jusqu'à 10%	5%	5%
Polio oral [VPO]	Aucune	≥ 1%	≥1%
Tétanos/DT	≈ 10%	≈ 10%	≈ 25%
DTP	50%	50%	60%

Annexe 16: Récapitulation des réactions post vaccinales rares de caractère grave, délai d'apparition et fréquence^[169]

Vaccin	Réaction	Délai d'apparition	Fréquence [pour 10⁶ doses]
BCG	Adénopathie avec suppuration	2 à 6 mois	100 à 1 000
	Ostéite due au BCG	1 à 12 mois	1 à 700
	Bécégite généralisée	1 à 12 mois	2
Hib	Aucune connue		
Hépatite B	Anaphylaxie	heure	1 - 2
	Syndrome de Guillain-Barré [vaccin tiré du plasma]	1 à 6 semaines	5
Rougeole/ROR a]	Convulsions fébriles	5 à 12 jours	333
	Thrombocytopénie [chute des plaquettes]	15 à 35 jours	33
	Anaphylaxie	0-1 heure	1 à 50
Polio oral [VPO]	Poliomyélite paralytique vaccinale	4 à 30 jours	1,4 à 3,4 b]
Tétanos	Névrite brachiale	2 à 28 jours	5 à 10
	Anaphylaxie	0-1 heure	1 à 6
	Abcès stérile	1 à 6 semaines	6 à 10
Tétanos-diphthérie	Aucune en dehors des réactions au vaccin anti-tétanique		

DTC	Pleurs inconsolables persistants [> 3 heures] Convulsions Episodes d'hyporéactivité et d'hypotonie Anaphylaxie/choc Encéphalopathie	0 à 24 hours 0 à 3 jours 0 à 24 hours heure 0 à 3 jours	1 000 à 60 000 570 c] 570 20 0-1
Encéphalite japonaise	Réaction allergique grave Incident neurologique		10 à 1 000 1-2,3
Fièvre jaune	Encéphalite postvaccinale Réaction allergique/ana- phylaxie	7 à 21 jours 0-1 heure	500 à 4 000 chez les nour-rissons de moins de six mois d] 5 à 20

a] Ces réactions [à l'exception de l'anaphylaxie] ne se produisent pas chez un sujet déjà immun [~ 90 % de ceux qui reçoivent une deuxième dose]; les convulsions sont improbables chez les enfants de plus de 6 ans.

b] Le risque de poliomyélite paralytique postvaccinale est plus élevé lors de la première dose [1 pour 1,4 à 3,4 millions de doses]; il n'est plus que de 1 pour 5,9 millions de doses pour les vaccinations suivantes et de 1 pour 6,7 millions de doses dans le cas des contacts.

c] Les convulsions sont essentiellement d'origine fébrile et leur fréquence dépend des antécédents du sujet – notamment familiaux – et de son âge. Le risque est très atténué pour les moins de 4 mois.

d] Face à des cas isolés que l'on ne peut rapporter à un effectif [pas de dénominateur], il est difficile de déterminer la fréquence des réactions chez les enfants plus âgés et les adultes, mais elles sont extrêmement rares [moins de 1 cas pour 8 millions de doses].

- ✚ ANNEXE 17 : La liste des vaccins contenant de l'hydroxyde d'aluminium :
- ✚ **AVAXIM** vaccin inactivé contre l'hépatite A suspension injectable [IM]
- ✚ **D.T.COQ** suspension injectable
- ✚ **DIFTAVAX ADULTE** vaccin diphtérique et tétanique adsorbé suspension injectable [rés. usage hosp.]
- ✚ **ENGERIX B 10 ENF-NOUR** vaccin contre l'hépatite B suspension injectable IM
- ✚ **ENGERIX B 20 ADULTES** vaccin contre l'hépatite B suspension injectable IM
- ✚ **GENHEVAC B PASTEUR** suspension injectable IM
- ✚ **HAVRIX ADULTES** 1440 U/1 ml suspension injectable IM
- ✚ **HAVRIX ENF-NOUR** 720 U/0.5 ml suspension injectable IM
- ✚ **HB VAX DNA** susp inj IM 10 µg/ml en seringue préremplie : 1 ml
- ✚ **HB VAX DNA** susp inj IM 40 µg/ml : fl 1 ml [rés usage hosp]
- ✚ **HB VAX DNA** susp inj IM Enf/Nour/NN 5 µg/0,5 ml en ser : 0,5 ml
- ✚ **INFANRIX Polio ENF** suspension injectable [IM] en seringue pré-remplie
- ✚ **INFANRIX Polio Hib NOUR** poudre et suspension pour suspension injectable [IM]
- ✚ **PENTACOQ** poudre et suspension pour suspension injectable IM
- ✚ **PENTAVAC** pdre et susp pr susp injectable en ser pré-remplie
- ✚ **PENTHIB** est poudre et suspension pour suspension injectable IM [rés. usage hosp.]
- ✚ **REVAXIS** suspension injectable
- ✚ **TETRACOQ** suspension injectable IM
- ✚ **TETRAVAC ACELLULAIRE** suspension injectable en seringue préremplie
- ✚ **TICOVAC 2.7 microg** susp inj en seringue préremplie vaccin de l'encéphalite à tiques, adsorbé
- ✚ **TWINRIX ADULTE 720/20** suspension injectable en seringue pré-remplie
- ✚ **TWINRIX ENFANT 360/10** suspension injectable en seringue pré-remplie
- ✚ **VACCIN DTCP PASTEUR** suspension injectable IM
- ✚ **VACCIN TETANIQUE PASTEUR** suspension injectable
- ✚ **VAXICOQ** suspension injectable, vaccin coquelucheux adsorbé sur hydroxyde d'aluminium
- ✚ **D.T.VAX** solution injectable
- ✚ **HAVRIX 720 UI/1** ml suspension injectable IM
- ✚ **HAVRIX ENF- NOUR 360** U/0.5 ml susp inj IM
- ✚ **PENTACOQ** lyoph et susp pr susp inj en ser pré-remplie bicompartimentée
- ✚ **PENT-HIB** est lyoph et susp pr susp inj en ser pré-remplie bicompartimentée
- ✚ **TETAVAX** suspension injectable
- ✚ **VACCIN DT PASTEUR** sol inj
- ✚ **VACCIN HEVAC B PASTEUR** susp inj

Sources de l'Institut de Veille Sanitaire

Annexe 18: Formulaire d'investigation sur les cas de tétanos néonatal ^[229]

• **Identification du cas et adresse du domicile**

Nom du district: _____ Communauté:

Date de notification du cas: ___/___/___ Date d'investigation: ___/___/___ Pers. chargée de l'investigation: ___

Nom et prénoms de la mère: _____ Nom et prénoms du chef de famille: _____

Adresse complète:

Date de naissance de l'enfant: ___/___/___ Sexe: ___ garçon ___ fille

Appartenance ethnique: _____

• **Statut vaccinal de la mère**

How many doses of TT has the mother received? Obtention de ses antécédents vaccinaux par:

_____ doses ___inconnu ___carnet___ de mémoire___ les deux___ inconnu

Si elle a un carnet, recopier les dates de toutes les vaccinations antitétaniques qui y figurent:

1. ___/___/___ 2. ___/___/___ 3. ___/___/___ 4. ___/___/___ 5. ___/___/___

• **Soins prénatals**

Combien de fois la mère est-elle venue consulter dans un établissement de santé pendant la grossesse?

_____ visites

Liste des établissements de santé visités: 1 _____ 2 _____ 3 _____

• **Soins à l'accouchement**

Où Si l'accouchement a eu lieu dans un l'accouchement a-t-il eu lieu?
établissement de

_____ Établissement de santé, noter ici le nom et l'adresse de cet
établissement:

_____ À domicile avec accoucheuse

_____ À domicile sans assistance Établissement de santé

_____ Inconnu _____

Adresse

Comment le cordon a-t-il été sectionné et pansé?

- Symptômes chez l' enfant

Âge de l'enfant [en jours] au début des symptômes? _____ jours _____ Inconnu

L'enfant se nourrissait-il normalement à la naissance? _____ Oui _____ Non

_____ Inconnu

Ne pouvait-il plus se nourrir après deux jours de vie? _____ Oui _____ Non _____

Inconnu

L'enfant a-t-il eu des convulsions [attaques ou raideurs]? _____ Oui _____ Non

_____ Inconnu

LE CAS DE TÉTANOS NÉONATAL A-T-IL ÉTÉ CONFIRMÉ? _____ Oui _____

Non

[Si la réponse est oui aux trois questions précédant celle demandant si le cas est
confirmé, répondre

également oui à cette dernière]

- Traitement

L'enfant Dans l'affirmative, noter le malade a-t-il été traité dans un établissement? nom de

_____ Oui _____ Non _____ Inconnu l'établissement et le district:

Est-ce que l'enfant malade est mort?

_____ Oui _____ Non _____ Inconnu Établissement de santé et nom du district

Est-ce Dans l'affirmative, remplir un formulaire que la mère est morte?

_____ Oui _____ Non _____ Inconnu d'investigation sur les cas de décès maternel

- Riposte au cas

Y a-t-il eu des mesures prises pour la mère? _____ Oui _____ Non _____

Inconnu

Y a-t-il eu des mesures prises dans la localité où elle habite? _____ Oui
_____ Non _____ Inconnu

Annexe 19: Fiche de déclaration de l'effet indésirable ^[25]

27

**FICHE DE DECLARATION DES EFFETS INDESIRABLES DES
MEDICAMENTS/VACCINS**

PATIENT : N° de la fiche :

Nom et prénom :	Age :	Adresse :	N° Dossier patient :
	Sexe : <input type="checkbox"/> M / <input type="checkbox"/> F	Tel :	

MEDICAMENTS SUSPECTS AUTRES MEDICAMENTS ASSOCIES:

Nom de la spécialité et présentation	D.C.I (substance active)	Posologie et voie d'administration	Début de prise	Date d'arrêt	indications

Méthode de cocher en cas de : Automédication / /
 Pharmacodépendance / /
 Erreur thérapeutique / /

VACCINS RECUS :

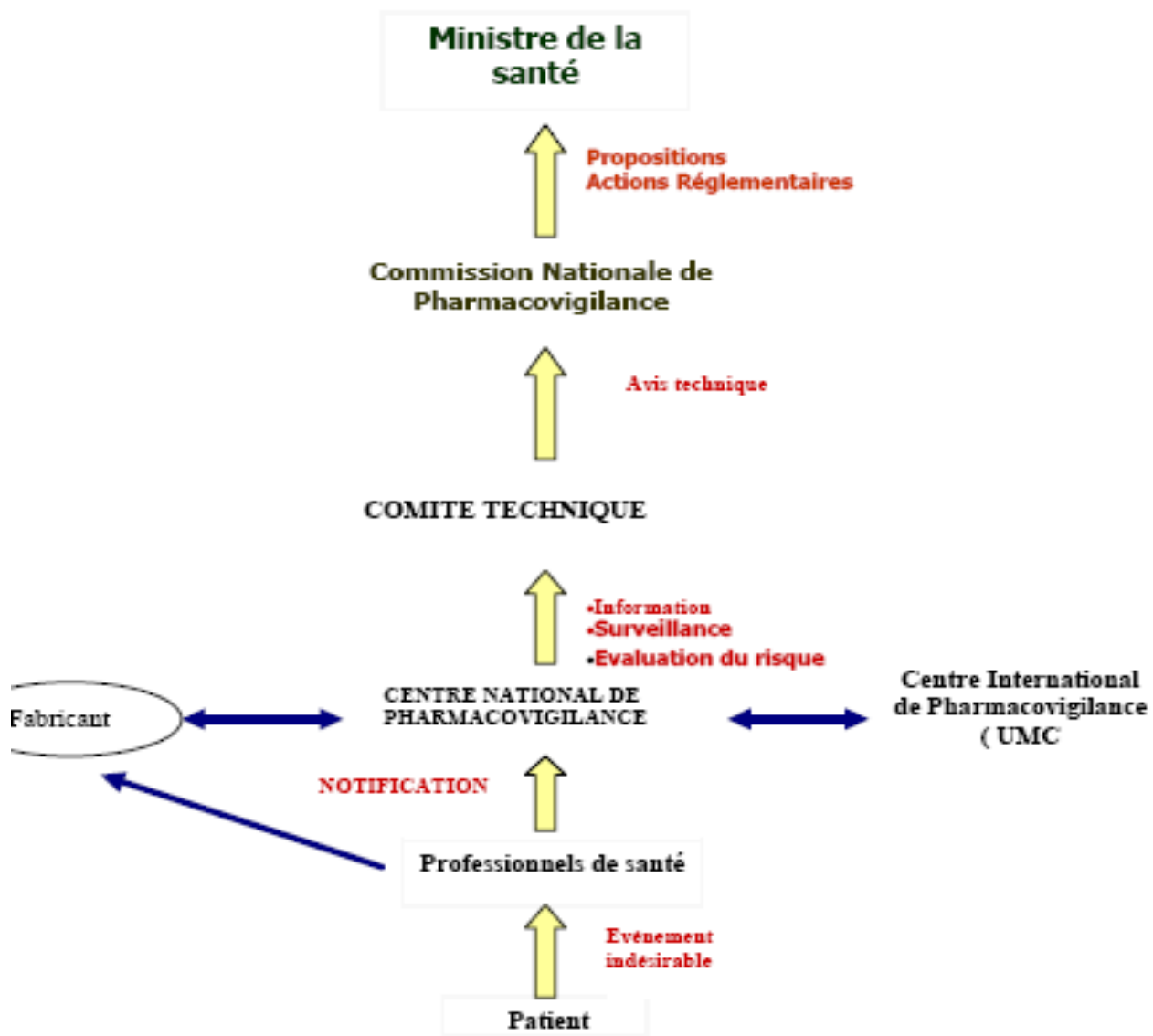
N° de lot :

Nombre de prise :

Vaccin suspect	Voie d'administration	Date de prise	Secteur privé	Secteur public	J.N.V ou Autres circonstances

Annexe 20 :

ORGANIGRAMME DU SYSTEME NATIONAL DE PHARMACOVIGILANCE [25]



Médicaments, vaccins, produits sanguins, produits diététiques et additifs alimentaires ; plantes, cosmétiques

Bibliographie

- [1]. Guérin N .Vaccinations . Pédiatrie 2005; 2 [1]: 65-95.
- [2]. Rolland L, Cruz Cubas A. Vaccins et vaccinations vivre et comprendre . Éditeur Ellipses, 2002.
- [3]. Sartoux M. Types de vaccins .Conférence Madeleine Bastide 2003. «La logique de la vaccination».
- [4]. Guérin N. Histoire de la vaccination: De l'empirisme aux vaccins recombinants. La Revue de médecine interne [2007] ; 28 : 3–8 .
- [5]. Saluzzo JF .La variole et les premières inoculations délibérées. La variole. Que sais-je? Paris: Presses Universitaires de France 2004.
- [6]. Buisson Y. Vaccinations dans les armées. Paris: Editions Addim1999.
- [7]. Moulin AM. L'aventure de la vaccination. Collection Penser la médecine. Paris: Editions Fayard 1996.
- [8]. History and commentary.the jordan report 20th Anniversary accelerated developpement of vaccine 2002:3-17.
- [9]. Pasteur et la rage. Informations techniques des services vétérinairesParis 1985 ; n° 92/95.
- [10].La semaine de la vaccination 2008 en Île-de-France /www.vaccination-idf.fr/documents/dossier_de_presse.pdf.
- [11]. Decoeurtyte J-P. Vaccin et sérum. Référence publication: Compilhistoire. 2010.
- [12].Gaudelus J. Six révolutions en vaccinologie .Vaccinologie .Progrès en pédiatrie 23 .édition doin 2008 : 94-95 .
- [13]. Bellier B .Vaccins d'aujourd'hui et de demain nouvelles technologies.Revue Francophone des Laboratoires 2009 ; 417 : 69-77 .
- [14].Kusters I. Vaccins du futur : nouvelles technologies. Journal de Pédiatrie et de Puériculture 2001 ; 14[6] : 370-379.

- [15]. la vaccination au Maroc : principes généraux .Programme National d'Immunisation .Ministère de la santé royaume du Maroc : 5-28.
- [16].Mulard L. Sucres et vaccins : du polysaccharide purifié au glycoconjugué semi-synthétique .Annales Pharmaceutiques Françaises 2007; 65 :14-32.
- [17]. Mulard L, Alonso J-M, Fournier J-M. Vaccins polyosidiques : la vaccinologie. Annales de l'Institut Pasteur/actualités: 37-54.
- [18].Ajjan N. Les différents types de vaccins et leur histoire. Manuel Pratique de Vaccination ; Edition Masson 2009 : 4- 9.
- [19].Roussey M.Vaccinations Institut Mère-Enfant, annexe pédiatrique <http://www.med.univ-rennes1.fr/etud/pediatrie/index-prev4.htm>.
- [20].Melnick J L .Vaccins viraux principes et perspectives .Bulletin de l'OMS 1989;67 [3] :258 .
- [21].Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A et al. Direct gene transfer into mouse muscle *in vivo*. Science 1990; 247:1465-1468.
- [22]. Noad R, Roy P. Virus-like particles as immunogens. Trends Microbiological 2003;11[9]:438-444.
- [23].Garland SM, Hernandez-Avila M, Wheeler CM, Perez G, Harper DM, Leodolter S, et al. Quadrivalent vaccine against human papillomavirus to prevent anogenital diseases. New England Journal of Medicine 2007; 356[19]:1928-1943.
- [24]. Baumert TF, Ito S, Wong DT, Liang TJ. Hepatitis C virus structural proteins assemble into virus like particles in insect cells. Journal Virology 1998; 72[5]:3827-3836.
- [25].Bellier B, Huret C, Miyalou M, Desjardins D, Frenkiel MP and P Despres et al. DNA vaccines expressing retrovirus-like particles are efficient immunogens to induce neutralizing antibodies, Vaccine2009; 27 [42]: 5772–5780.

- [26]. Vingert B, Adotevi O, Patin D, Jung S, Shrikant P, Freyburger L, et al. The Shiga toxin B-subunit targets antigen in vivo to dendritic cells and elicits anti-tumor immunity. *Eur J Immunol* 2006;36 [5]:1124-1135.
- [27]. Mascarell L, Bauche C, Fayolle C, Diop OM, Dupuy M, Nougarede N, et al. Delivery of the HIV-1 Tat protein to dendritic cells by the Cya A vector induces specific Th1 responses and high affinity neutralizing antibodies in non human primates. *Vaccine* 2006; 24[17]:3490-3499.
- [28]. Xiang J, Chen Y, Moyana T, Cormack S, Stohr W, Barber T, Bart PA, Harari A, Moog C. Combinational immunotherapy for established tumors with engineered tumor vaccines and adenovirus-mediated gene transfer. *Cancer Gene Ther* 2000;7[7]:1023-1033.
- [29]. Girard M. Vaccins contre les virus de l'immunodéficience humaine. *Revue Française des Laboratoires* 2000, Volume 2000, Issue 326 :49-52.
- [30]. Ajjan N. Acquisition récente en matière de vaccination et vaccins du futur. *Manuel pratique de vaccination, Edition Masson* 2009 :257-259.
- [31]. Lawrence P, Zimmer A and Gimap S .Infection muqueuse par le virus VIH-1: mécanismes, conséquences, perspectives de vaccination. *Revue Francophone des Laboratoires* 2009 [410] : 45-54.
- [32]. Rogier C, Orlandi-Pradinesa E, Fusaïa T , Pradinesa B, Briolanta S et al . Vaccins contre le paludisme : perspectives et réalité. *Médecine et Maladies Infectieuses* 2006; 36[8] : 414-422.
- [33]. Fairley N.H, Sidelights on malaria in man obtained by sub inoculation experiments, *Trans R Soc Tropical. Medicine and Hygiene* 1974. 40: 621–676.
- [34]. OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire 2009 ; [84] 32:325-332.
- [35]. Girard P. Vaccin du futur. *Annales Pharmaceutiques Française* 2009;67 :203-212 .

- [36]. Arevalo-Herrera M, Solarte Y, Yasnot M , Castellanos A , Rincon A and Saul A et al. Induction of transmission-blocking immunity in Aotus monkeys by vaccination with a Plasmodium vivax clinical grade PVS25 recombinant protein. Am Journal of Tropical. Medicine and Hygiene [2005]; 73 [5 Suppl]: 32–37.
- [37]. Malkin EM, Durbin AP, Diemert DJ, Sattabongkot J, Wu Y and Miura K et al. Phase 1 vaccine trial of Pvs25H: a transmission blocking vaccine for Plasmodium vivax malaria. Vaccine [2005]; 23 [24]:3131–3138.
- [38]. Doolan DL, Hoffman SL .DNA-based vaccine against malaria :Status and promise of the multi-stage malaria andVaccine operation .IntJParasitol 2001; 31:753-762 .
- [39]. Gaudelus J. Vaccins multi stades.vaccinologie.Progrès en pédiatrie 23 .édition doin 2008:376.
- [40]. Guide de vaccination 2008. Institut de veille sanitaire : 80-81.
- [41]. Bégué. P. La vaccination 1ère partie : Principes généraux et calendrier vaccinal 2009.
- [42]. Massip P.Vaccinations: Bases immunologiques, indications, efficacité, complications.Septembre 2002 .
www.medecine.upstlse.fr/DCEM2/Module7/item85/pdf/Vaccinations.
- [43]. Guide de vaccination 2006. Institut de veille de sanitaire : 56 .
- [44]. Grézel D. cours de production et de distribution des anticorps : dynamique de la réponse anticorps primaire et secondaire Immun 1-06: www2.vet-lyon.fr/ens/immuno/ENV_immuno_1A/immun1-06.htm
- [45]. OMS .Les bases immunologiques de la vaccination / Module 1: Immunologie générale p13 WHO/EPI/GEN/93.11.

- [46]. Ajjan N. Base immunologique de la vaccination .La vaccination Manuel Pratique de la vaccination 2009 .édition Masson 2009 : 13-15.
- [47]. Delfraissy JF. Prise en charge des personnes infectées par le VIH. Recommandations d'un groupe d'experts. Rapport 2002: Médecine Sciences Flammarion; 2002.
- [48]. Pickering LK. Immunization in special clinical circumstances: immunocompromised children. In: editor. Red Book: 2003 report of the committee on infectious diseases. Elk Grove Village IL: American Academy of Pediatrics 2003: 69.
- [49]. L'immunisation chemin inachevé .Fédération des société de croix rouge et de croissant rouge .octobre 2010 .
- [50]. Siegrist CA , Barrios C , Martinez X , Brandt C , Berney M , , Cordova M , Kovarik J . Influence des anticorps maternels sur les réponses des vaccins: l'inhibition de l'anticorps mais pas les réponses des cellules T permet de succès des stratégies de début de prime-boost che Influence des anticorps maternels sur les réponses des vaccins: l'inhibition de l'anticorps mais Pas les cellules T.1998 ; 28 [12]:4138-4148.
- [51]. Lowrie DB, Whalen RG. Définition de l'adjuvant selon le National Cancer Institute, DNA Vaccines: Methods and Protocols .Humana Press 2000 : 580-585.
- [52]. [Bégué .P. Les principaux vaccins : Indications et modalité d'utilisation La vaccination 2009 . Membre de l'Académie nationale de médecine.
- [53]. Pinquier D, Gagneur A, Gras-Le Guen C , Blandin S , Stephan J.L , Régnier F, Picherot G, Brissaud O, Marpeau L, Marret S, Reinert P .Vaccination en périnatalité: parents, enfants, professionnels . Gynécologie Obstétrique et Fertilité 2008; 36:461–468.

- [54]. Calendrier vaccinal 2005 .BEH n° 29-30/2005 :143. Avis du Conseil supérieur d'hygiène publique de France [Section des maladies transmissibles].
- [55]. Gaudelus J, Ovetchkine P. Cheymol J, De Courson F, Allaert F.-A. Suivi des recommandations vaccinales des nourrissons de 0 à 24 mois : à propos d'une enquête en médecine libérale .Archives de pédiatrie 2003 ; 10 :781–786.
- [56]. CDC. Recommended immunization schedules for persons aged 0–18 years—United States 2009. MMWR 2009; 57:51-52.
- [57]. Guide de vaccination 2008 .Institut de veille sanitaire : 91.
- [58]. OMS. Relevé Hebdomadaire épidémiologique 10 AOÛT 2007; 32[82]:285–296.
- [59]. Saliou P, Fletcher M-A . Nouveaux modes d'administrations des vaccins. Revue Française des Laboratoires 2000 ; 326 :63 .
- [60]. OMS .Techniques d'injection et dossier de vaccination, chapitre 6: 116.
- [61]. Centre Belge d'Information Pharmaco thérapeutique [C.B.I.P. asbl Folia Pharmacotheapeutica Article, Novembre 2000.
- [62]. Guide canadien d'immunisation 2006 Partie 1 - Lignes directrices générales Méthodes d'administration des vaccins.
- [63]. Les associations vaccinales, Guide de vaccination 2008. Institut de veille sanitaire : 94.
- [64]. Bégué P, Astuc J. vaccination. Pathologie infectieuse de l'enfant édition Masson 1999 :69-76 .
- [65]. Nouveautés dans l'évolution cliniques des vaccins .Paris .édition médicales et scientifique 2002.
- [66]. Ajjan N., Lanell V. - Recent advances in combined vaccines. Second International Conference on the Impact of Viral Diseases on the Development of Latin American Countries. Mar del Plata - Argentina 1998.

- [67]. Ajjan N. Etat actuel des associations vaccinales. Médecine et Maladies infectieuses 1989 ; 11 :596-602.
- [68].OMS. Vaccins et Vaccination : La situation mondiale:172
www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF/www9635.pdf
- [69]. Guide de vaccination 2008. Ministère de la santé royaume du Maroc : 83-87.
- [70].OMS .Les Indicateurs de température pour les vaccins et la chaîne du froid.
WHO/V&B/99.15 :12.
- [71].OMS .Module 6 : Tenir une séance de vaccination2004 :4.
http://whqlibdoc.who.int/publications/2004/9242546518_Module6_fre.
- [72].Guide canadien d'immunisation Septième édition 2006 contre indication
<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p02-02-fra.php>.
- [73]. Guide de vaccination 2006 :160.
www.inpes.santé.fr/10000/themes/vaccination/guide/pdf/p2/v06.
- [74]. Guérin N. Vaccinations. Journal de pédiatrie et de puériculture2002 ;15
[1] :21-31.
- [75]. Gaudelus J. Vraies et fausses contre indication .Vaccinologie . Progrès en pédiatrie 23 .édition doin 2008: 88-89.
- [76]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 14-15 / 22 avril 2010 : 121- 131.
- [77].Sanofi Pasteur.BCG vaccine [Freeze-Dried] Package Insert- French: 6 - 18.
- [78].Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 16-17 / 22 avril 2008 ; institut de veille sanitaire:133-132 -122 -134.
- [79].Programme régional d'île de France des maladies à prévention vaccinale la Conférence Régionale de Santé d'Île-de-France du 19 novembre 2008.
- [80].La vaccination BCG - BEH 6 juillet 2010 / n° 27-28.
- [81]. Ajjan N. Vaccination et médecine de travail .La vaccination manuel pratique de tous les vaccins. Edition Masson 2009 :127-132.

- [82]. Information sur Poliomyélite, Vaccin oral anti poliomyélite et fausses informations sur les vaccinations 2000 The United States Pharmacopeia Convention, Inc.
- [83]. Poliovirus vaccination strategies vary depending on the situation. *Drugs and Therapy Perspectives* 1997;9[3]: 8-10.
- [84]. OMS. Weekly epidemiological record n °23 /4 June 2010.
- [85]. WHO. Vaccine preventable diseases–poliomyelitis In: International travel and health. [Online] 2004.
- [86]. Vaccin antipoliomyélitique inactivé [cultivé sur cellules diploïdes] VPI Agent d'immunisation active pour la prévention de la poliomyélite Sanofi pasteur canada : 1- 7.
- [87]. CDC Poliomyelitis prevention in the United States. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]. *MMWR* 2000;49 [RR-5]:13.
- [88]. National Advisory Committee on Immunization [NACI]: Part 1 – General Guidelines; Diphtheria Toxoid; Poliomyelitis Vaccine. *Canadian Immunization Guide*, seventh Edition 2006.
- [89]. Baron S, Bimet F, Le Quellec-Nathan M, Patey O, Rebiere I, Vachon F. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie *Bull. Epidémiologique Hebdomadaire* 1998 ; 23 : 97-101.
- [90]. Weekly epidemiological record, No. 20, 19 may 2006.
- [91]. Guérin N. Vaccinations. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture* 2002 ; 15 [1] : 21-31.
- [92]. Articles Lp3111-2 et 3 et Rp3111-2 et 3 du code de la santé publique. du vaccin combiné contre la diphtérie, le tétanos et la poliomyélite, à partir de l'âge de 6 ans.

- [93]. Les associations vaccinales. La vaccination au Maroc. principes généraux. ministère de la santé royaume du Maroc : 36-37.
- [94]. Tréfois P. Nouvelles recommandations concernant les vaccinations Diphtérie-Tétanos. La Revue de la Médecine Générale n° 206 octobre 2003 : 372- 374.
- [95]. OMS. Vaccins et vaccination : la situation dans le monde Troisième édition. La coqueluche – beaucoup trop d'enfants qui ne sont pas vaccinés et beaucoup trop de décès non comptabilisés. p149 -151.
- [96]. La vaccination contre la coqueluche. Guide de vaccination 2008 :166-173 .
- [97]. Personne C. Actualités sur la vaccinologie en pathologie respiratoire. Médecine et maladies infectieuses [2008] ; 38[8] :443–448.
- [98]. Vaccination antidiphtérique. Sanofi Pasteur. section 10 ; 1,2 AVRIL 2009.
- [99]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°29-30/2005 calendrier vaccinal 2005 : 143.
- [100]. Floret D. Les nouvelles recommandations vaccinales contre la coqueluche Antibiotique 2009 ; 11 [4] :206-211.
- [101]. Arrêté du 18 septembre 2007 relatif au Comité technique des vaccinations, publié au JO du 27 septembre 2007. Ministère de la santé et des sports.
- [102]. Relevé épidémiologique hebdomadaire No. 35, 2009, 84 :356.
- [103]. La vaccination contre les oreillons .guide de vaccination 2008 :259. Institut de veille sanitaire.
- [104]. Gaudelus J. Rougeole : son élimination passe par une amélioration de la couverture vaccinale. Antibiotiques March 2010 ; 12 [1] : 67.
- [105]. La vaccination triple contre la rougeole, les oreillons et la rubéole .guide de vaccination 2008 : 329 .
- [106]. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2007 [à l'attention des professionnels de santé] : BEH n° 24 du 12 juin 2007 Consultable sur le site de l'InVS : www.invs.sante.fr.

- [107]. La vaccination contre l'hépatite B, Guide de vaccination 2008 :235.
- [108]. Relevé épidémiologique hebdomadaire 24 Novembre 2006 47[81]:445-452.
- [109]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n°16-17 [20 avril 2009] : 135.
- [110]. Léophonte P, Neukirch F. Vaccination anti-pneumococcique : place et indications dans la prévention des infections communautaires des voies respiratoires inférieures. Médecine et maladies infectieuses 2001 ; 31, no 4 [85] [71 ref.] : 181-194
- [111]. Rapport utilisation du vaccin antipneumococcique conjugué au Québec .Groupe de travail sur le vaccin antipneumococcique conjugué .Direction des risques biologiques, environnementaux et occupationnels avril 2003.
- [112]. Lafeuille P. Les vaccins contre les papillomavirus : enjeux et débats. La Revue de médecine interne[2007] ; 28[1]:22-27.
- [113]. La vaccination contre les infections à papillomavirus humains Guide de vaccination 2008 :268 .
- [114]. Romain .O. Nouveautés vaccinales en 2008. Journal de pédiatrie et de puériculture [2008] ; 21 : 139-143.
- [115]. Acquisition récentes en matière de vaccinations et vaccins du futur. Manuel pratique de vaccination ; édition Masson 2009 : 235 .
- [116]. Guérin N, Sorge F, Imbert P, Laurent C, Banerjee A, Khelifaoui-Ladraa F, Gendrel D. Vaccinations de l'enfant voyageur. Archives de pédiatrie [2007] ; 14 :54-63.
- [117]. Caumes .E. Conseils médicaux aux voyageurs. Maladies Infectieuses 2004 ; 1 [1] :38-54.
- [118]. Calendrier vaccinal 2006. Bull Epidémiologique Hebdomadaire 2006; n° 29-30:212-224.
- [119]. Relevé épidémiologique hebdomadaire, No 5, 29 janvier 2010 :35-36.
- [120]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 25-26 / 24 juin 2008 :227 .

- [121]. Ajjan N. Vaccinations internationales. La vaccination Manuel pratique de tous les vaccins ; édition Masson 2009:140.
- [122]. Campagne G, Schuchat A, Djibo S, et al. Epidemiology of bacterial meningitis in Niamey, Niger, 1981–1996. Bull World Health Organisation 1999;77:499–508.
- [123]. OMS. Voyages internationaux et santé. Situation au 1er janvier 2010: 126 - 128-130 -108.
- [124]. Pickering LK. American Academy of Pediatrics. Summary of Infectious Diseases: Meningococcal infections. Editor. Red Book: 2003. Report of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village: 430.
- [125]. Recommandations sanitaires pour les voyageurs .Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 21-22 / 1er juin 2010 :227 - 228 - 229- 231 -233.
- [126]. Haut-conseil de la santé publique, Dgdl. Recommandations sanitaires pour les voyageurs 2008 [à l'attention des professionnels de santé]. BEH 25-26 2008 :225–236.
- [127]. Tauber E, Kollaritsch H, Korinek M, Rendi-Wagner P, Jilma B, Firbas C, et al. Safety and immunogenicity of a Vero-cell-derived, inactivated Japanese encephalitis vaccine: a non-inferiority, phase III, randomized controlled trial. Lancet 2007; 370:1847–1853.
- [128]. Centers for Disease Control and Prevention. Advisory Committee on Immunization Practices-Prevention of Hepatitis A through active and passive immunization. MMWR, 1999, 48 : Recommandations and reports –12: 1–36.
- [129]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire 23-24 / 2 juin 2009 :241 -251.
- [130]. calendrier vaccinal 2009, BEH 16-17, 20 avril 2009 :76.
- [131]. Meslin. FX. Rabies as a travelers risk, especially in high-endemicity areas. J Travel Med 2005; 12[Suppl. 1] :30–40.

- [132]. Ansart S , Caumes E. Grippe et voyage. Médecine et maladies infectieuses [avril 2006] ; 36 ; 4 : 190-195 .
- [133]. Langkamp DL, Hoshaw-Woodard S, Boye M E et al. Delays in receipt of immunization in low birth weight children: A nationally representative sample. *Archives Pediatrics Adolescent Medicine* [2001]: 167–172.
- [134]. Pinquier D, Adde-Michela C, Ploin D , Levêque C, Marret S . Couverture vaccinale des grands prématurés à 6 mois et à 2 ans : étude pilote une réponse vaccinale. *Archives de Pédiatrie* 2009;16 [12] : 1533-1539.
- [135]. Office fédéral de la Statistique. Les nouveau-nés dans les hôpitaux de Suisse en 2004. La prise en charge hospitalière des bébés nés à terme et des prématurés. *Stat Santé* 2007 :10-20.
- [136]. Romain O. Vaccinations des enfants nés prématurément. Office fédéral de la santé publique [OFSP]. *Archives de Pédiatrie* 2009;16:1175-1185 .
- [137]. vaccination du prématuré. Guide de vaccination 2006. Institut de veillesanitaire: http://www.inpes.fr/10000/themes/vaccination/guide/pdf/p1/02_20Vacc_pop_spe.pdf.
- [138]. Gaudelus J, Lefèvre-Akriche S, Roumegoux C, Bolie S, Belasco C, Letamendia-Richard E, Lachassinne I. Vaccination du prématuré .*Archives de pédiatrie* 14 [2007] :24-30.
- [139]. Lau YL, Tam A, Ng K, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatric* 1992; 121[6]: 962–965.
- [140]. Ruggeberg JU, Collins C, Clarke P, et al. Immunogenicity and induction of immunological memory of the heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in preterm UK infants. *Vaccine* 2007; 25[2]:264–271.
- [141]. Guide canadien d'immunisation Septième édition - 2006 Partie3 Immunisations recommandées Immunisation des bébés prématurés.

- [142]. Groothuis JR, Levin M, Lehr M, et al. Immune response to split product influenza vaccine in preterm and full-term young children. *Vaccine* 1992; 10[4]:221–225.
- [143]. Groothuis JR, Lehr M, Levin M. Safety and immunogenicity of a purified haemagglutinin antigen in very young high-risk children. *Vaccine* 1994;12[2]:139–141.
- [144]. Gaudelus J. vaccination du prématuré. *Vaccinologie. progrès en pédiatrie* 23 .édition doin 2008 : 427 .
- [145]. Vaccination des immunodéprimés. *Guide de vaccinations 2006* : 40.
- [146]. Wraith D, Golman M, Lambert PH. Vaccination and autoimmune disease: what is the evidence, *Lancet* 2003, 362: 1659-1666 .
- [147]. Vaccination des personnes qui présentent un déficit immunitaire .*Guide Canadien 2006*.<http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-fra.php>.
- [148]. Gaudelus J .Vaccinations et maladie sous –jacentes. *Vaccinologie. Progrès en pédiatrie* 23.Edition doin 2008 : 407-410-411 .
- [149]. Vaccination des personnes immunodéprimées. *Guide des vaccinations 2008*:52-54.
- [150]. Pickering L. « Red Book »: immunization in special circumstances. Report of the committee on infectious diseases Grove Village: American Academy of Pediatrics, 2003: 76- 81.
- [151]. Vaccination des personnes qui présentent un déficit immunitaire . *Guide de vaccination 2006* :41.
- [152]. Bérard P, Babin A, Thomas Dalle JH, Borderont JC, Millot F. Quand vacciner ou revacciner un enfant Haïte pour une affection maligne par chimio thérapie. *Archive de pédiatrie* 2003, 10 : 102-113.
- [153]. AJJAN N. La vaccination en situation particulière.*Manuel pratique de tous les vaccins. Edition Masson 2009* :127,102.

- [154]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 28-29/2004 :123.
- [155]. Bégué P. Vaccination en France : Rationnel et évolution du calendrier vaccinal .Archives de pédiatrie 2003;10 : 571-578.
- [156]. Bulletin Epidémiologique Hebdomadaire n° 29-30/2006 : 146-240 .
- [157]. Calendrier vaccinal 2009 Journal de pédiatrie et de puériculture [2009] 22, 205—218 Avis du Haut conseil de la santé publique.
- [158]. Ajjan N. Vaccination et grossesse. Manuel pratique de tous les vaccins. Edition Masson 2009:91-100.
- [159]. Pons J-C, Perrouse-Menthonnex K. Soigner la femme enceinte : 101.
- [160]. La Vaccination de la Grippe A Chez la Femme Enceinte – Recommandations.KNOL béta. Nouvelle mise à jour au 20 octobre 2009.
- [161]. Bulletin d'information et de liaison de l'OMS en RDC N° 4 -- du 20 octobre 2009
- [162]. Olivier W, Jacquet A. Grippe de l'enfant. Archives de pédiatrie 2006 ; 13 [6] : 646-648.
- [163]. OMS. Manifestations cliniques possibles après la vaccination .Chapitre 7 Avril 2009.
- [164]. Ponvert C. Les réactions d'hypersensibilité allergique et non allergique aux vaccins contenant des anatoxines. Archives de Pédiatrie 2009 ; 16 [4]: 391-395.
- [165]. Ponvert C. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux vaccins. Immuno-analyse et Biologie Spécialisée 2006 ; 21 [2] : 99-104.
- [166]. Tebaa A. Les abcès post vaccinaux [Analyse de la base de données du Centre Marocain de Pharmacovigilance]. Cours International Francophone de Vaccinologie 2009.
- [167]. Mise au point Prise en charge des abcès locaux et des adénopathies consécutifs à la vaccination BCG Décembre 2007.

- [168]. Analyse rétrospective des abcès post vaccinaux parvenus au Centre Marocain de Pharmacovigilance entre l'année 2000 et 2008.
- [169]. OMS .Informations complémentaires sur la sécurité des vaccins Deuxième partie : Fréquence de base des manifestations post vaccinales indésirables WHO/V&B/2000.36 : 10.
- [170]. Ajjan N .la vaccination en pratique .Manuel pratique de tous les vaccins .Edition Masson 2009 : 78.
- [171]. Aubert J.P .Vaccination antivariolique: technique, complications JAMA 1999;281: 2127-2137 .
- [172]. Rudin C, Günthard J, Halter C et al. Anaphylactoid reaction to BCG vaccine containing high molecular weight dextran. Eur. J. Pediatric [1995]; 154: 941–942.
- [173]. Fauquert A, Tridon.A, Perrier C. Réaction anaphylactoïde post BCG : le rôle du dextran ?, Revue Francophone d'Allergologie Immunologie Clinique [2001] ; 41 : 412–414.
- [174]. Ponvert C, Scheinmann P C. Les réactions allergiques et pseudo-allergiques aux vaccins.Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique 2004, 44[5] :461-468.
- [175]. Ponvert P, Scheinmann C, Karila C, Bakonde M. L'allergie aux vaccins associés chez l'enfant : une étude de 30 cas fondée sur les tests cutanés à lecture immédiate, semi-retardée et retardée, sur les dosages des anticorps spécifiques et sur les injections de rappel. Revue Francophone d'Allergologie Immunologie Clinique [2001] ; 41 :701–711.
- [176]. Borderon J.-C, A. Goudeau. Rougeole [II]. Diagnostic, traitement et prophylaxie : Encycl. Méd. Chir., Maladies infectieuses, 8-050-G-11, 2007.

- [177]. Sakaguchi M, Miyazawa H, Inouye S. Specific IgE and IgG to gelatin in children with systemic cutaneous reactions to Japanese Encephalitis vaccines, *Allergy* 56 [2001]: 536–539.
- [178]. Kwittken P, Rosen S, Sweinberg S . MMR vaccine and neomycin allergy, *Am. J. Dis. Child.* 147;[1993]:128.
- [179]. Charles M, Poser MD. Les complications neurologiques des vaccinations <http://health.consumercide.com/vacc-vaccneural.html> 06/03/2009 .
- [180]. Blumberg D, Lewis K, Mink CA, Christenson P, Chatfield P, Cherry J. Severe reactions associated with diphtheria, tetanus, pertussis vaccine: detailed study of children with seizures, hypotonic-hyperresponsive episodes, high fevers and persistent crying. *Pediatrics.* 1993; 91 : 1158-65.
- [181]. GOLDEN G. Pertussis vaccine and injury to the brain. *J Pediatric.* 1990; 116: 854-861.
- [182]. Boulesteix J. Du vaccin entier: Mythe ou réalité ? Tolérance et efficacité du vaccin antioquelucheux entier. *Medecine et Maladie Infectieuse* 1995; 25: 1299-1304 .
- [183]. Ajjan N. Réactions indésirables à la vaccination. Manuel pratique de tous les vaccins .Edition Masson 2009 : 73.
- [184]. Sabouraud O, Edan G . sclérose en plaque. Cours de formation sur la SEP pour des étudiants en médecine 2008.
- [185]. Soubeyrand B . Tolérance des vaccins : faits et spéculations. *Médecine et maladies infectieuses* [2003];33 :287–299.
- [186]. Dupont C, Bougnères P, Baud O. Vaccination et sclérose en plaques : il faut continuer à vacciner. *Médecine thérapeutique Pédiatrie* 2001 ;4[3].
- [187]. Lubetzki C. Pathologies neurologiques pour lesquelles la responsabilité du vaccin contre le VHB est évoquée, Hôpital de la Salpêtrière, Paris .Réunion internationale et consensus 2003.

- [188]. Sonnevile R , Wolff M. Encéphalomyélite aiguë disséminée et encéphalites post-infectieuses graves. *Réanimation* 2007 ;16[6] : 452-462.
- [189]. Ouallet J-C , Brochet B . Aspects cliniques, physiopathologiques, et thérapeutiques de la sclérose en plaques. *Neurologie* 2004 ;1 [4] :415-457.
- [190]. Tardieu M. What is acute disseminated encephalomyelitis [ADEM]? *European Journal of Pediatric Neurology* 2004 ; 8[5]: 239-242.
- [191]. Drouet A, Guilloton L, Fresse S, Felten D. Méningite lymphocytaire après vaccination antigrippale. *la revue de médecine interne* [2002] ; 23 :734 -737.
- [192]. OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire 25 JANUARY 2008, 83ème année ; 4 [83] : 37-44.
- [193]. Halsey NA. The science of evaluation of adverse events associated with vaccination. *Séminaire Pédiatrique Infections Disease* 2002;13[3]:205-214.
- [194]. Schonberger LB, Gowan JC, Greeg MB . Vaccine associated poliomyelitis in the United States 1961-1972. *AmJ Epidemiologic* 1976; 104:202-211 .
- [195]. OMS. Vaccine associated poliomyelitis .United states 1981 .*Weekly epidemiological* 1982; n°31 :97 .
- [196]. Andrus JK, Strebel PM, Quadros CA et al. risk of vaccine associated poliomyelitis in Latin. America 1989-1991. *Bulletin épidémiologique* 1995; 73: 33-40.
- [197]. Centers of disease Control. paralytic poliomyelitis United states 1980-1994 .*Jama* 1997; 277 :525-526.
- [198]. Prevention of poliomyelitis: recommendations for use only inactivated poliovirus vaccine for routine immunization pediatrics 1999 ;104 :1404-6 .
American Academy of pediatrics .Committee on infectious diseases
- [199]. Hatton F, Bouvier-Colle M H. , Blondel B, Pequignot F and Letoullec A. Évolution de la mortalité infantile en France : fréquence et cause de 1950 à 1997. *Archive de Pédiatrie* [2000];7 :489-500.

- [200]. Howson C P and Fineberg H.V. The Ricochet of Magic Bullets: Summary of the Institute of Medicine Report, Adverse Effects of Pertussis and Rubella Vaccines. *Pediatrics* [1992] ; 2[89] : 318–324.
- [201]. OMS. Effets de la vaccination antidiphtérique-antitétanique anticoquelucheuse .*Weekly épidémiologique record*, N°5, 30 January 2009.
- [202]. OMS. [DTC] sur la survie de l'enfant, Relevé épidémiologique Hebdomadaire n°29, 16 Juillet 2004.
- [203]. Clavel G, Grados F, Lefauveau P , Fardellone P. Complications rhumatologiques de la BCG -thérapie. *Revue du Rhumatisme* January 2006 ; 73 [1]: 27-31.
- [204]. Ayadia K, Triguib M , Tounsi N, Gdoura F , Boudaoura T , Sallemi E , Keskes H . Luxation septique de la hanche secondaire à la vaccination par le BCG. *Revue de chirurgie orthopédique* 2006 ; 92 : 60-63 .
- [205]. Mazières B, Cantagrel A , LAROCHE M , Constantin A . Guide pratique de rhumatologie Editeur : MASSON 2002 [2ème édition], Collection Médiguides : 549
- [206]. T.J , Etherington J , O'Shea S , Corbett K , Cottam F , Holt L , Banatvala J.E, et al. Rubella virus and chronic joint disease : is there an association? *Journal of Clinical Microbiology* 1998; 36: 3524-3526.
- [207]. Loeuille D, Blangy H, Jouzeau J-Y, Gillet P. Rhumatismes et vaccinations .*Revue du rhumatisme* [avril 2002] ; 69 [4] : 390-396 .
- [208]. B. Mazières, Cantagrel A , Laroche M , Canstantin A. Guide pratique de rhumatologie, Médiguide 2ème édition : 549 .
- [209]. BERRAJ, Autre AP, Galey E, Hessel CL . Thrombocytopenic purpura after measles mumps and rubella Vaccination : a retrospective survey by the french Regional Pharmacovigilance Centers and Pasteur-Mérieux sérums et vaccins. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 1996; 15 : 44-48.

- [210]. OMS. Weekly épidémiologique record, n° 4, 24 January 2003.
- [211]. Papo T. Myofasciite à macrophages : entité localisée ou maladie systémique ? Revue du Rhumatisme 2003 ; 70[7]:550-554.
- [212]. Siegrist C.-A. Les adjuvants vaccinaux et la myofasciite à macrophages. Archives de pédiatrie [2005] ; 12: 96–101.
- [213]. Papo T. Myofasciite à macrophages : paradigme de nouvelle maladie ? La revue de médecine interne [2005] ; 26 :175-178 .
- [214]. Baslé P .De l'aluminium vaccinal au cœur des muscles myofasciite à macrophages 2006 NEXUS 2006 ; n°47:32 - 38.
- [215]. Vidor E, Crevat D .l'apport du laboratoire dans les essais cliniques vaccinaux. Revue française des Laboratoires 2006 Pages 47-52.
- [216]. Chippaux P . Quelle éthique pour les essais de prévention ? CUR « Santé de la mère et de l'enfant en milieu tropical, Bulletin de la Société de pathologie exotique 2008 ; 101[2] : 85-89.
- [217]. Haus-Cheymol R, Mayet A, Koeck J-L , et all. Intérêt et limites des études Séro-épidémiologique en vaccinologie ; Revue Francophone des Laboratoires 2006 :381- 530.
- [218]. Plotkin S, Stanley A, Immunologic correlates of protection induced by vaccination, The Pediatric Infectious Disease Journal [2001] ; 20 :63-75.
- [219]. Gaudelus J .Développement clinique d'un vaccin ; Vaccinologie .Progrès en pédiatrie 23 édition doin 2008 : 24-25,47.
- [220]. OMS .des essais cliniques rigoureux sur le terrain sont essentiels au développement d'un vaccin sûr et efficace.
<http://www.meningvax.org/fr/clinical.php>.
- [221]. Efficacité vaccinale, définition, mesure, interprétation exemple de vaccin coquelucheux .Thèse de doctorat n°567de l'université de bordeaux 2 année 1998.

- [222]. Migliani R .Efficacité vaccinale. Cours International de Vaccinologie Paris – Mars 2009.
- [223]. Moran A, Drucker J, Lévy-Bruht D. Efficacité vaccinale : mesures et contraintes méthodologiques, Cahiers Santé 4 [1994] 221-225.
- [224]. Evaluation clinique de l'efficacité vaccinale.
http://lara.inist.fr/bitstream/2332/1381/3/inserm_grippe3.pdf
- [225]. Guide de vaccination 2008. Institut de veille sanitaire p 237
- [226]. Boëlle P-Y. Épidémiologie théorique et vaccination .La Revue de médecine interne 28 [2007] 161–165.
- [227]. Barkat A, Braikat M, Lamdouar Bouazzaoui N. Programme National d'immunisation le 25 mars 2008: Centre National de Référence en Néonatalogie et en Nutrition - Hôpital d'Enfants de Rabat, Maroc Ministère de santé, Direction de la population .
- [228]. Guide de la vaccination au Maroc 2008 ; ministère de la santé P11.
- [229]. OMS .Manuel d'application pratique pour l'élimination du tétanos néonatal 1999; 14 :76-77 .
- [230]. OMS .Relevé épidémiologique hebdomadaire No. 38, 2003, 78 :329–340 .
- [231]. La vaccination au maroc principe généraux. ministère de la santé 2004 :43
- [232]. Gaudelus J. Vaccinologie .Progrès en pédiatrie 23 édition doin 2008 :110-111 ,45.
- [233]. Poliomyélite, Vaccin oral anti poliomyélite et fausses informations sur les vaccinations USP Pharmacopeia aout 2000.
- [234]. Programme National d'Immunisation 2010 Ministère de la Santé royaume du Maroc, Direction de la Population .Service de Protection de la Santé Infantile.
- [235]. Autret-Leca E, Bensouda-Grimaldi L, Jonville-Béra A P , Beau-Salinas F . Pharmacovigilance des vaccins .Archives de pédiatrie [2006] ; 13:175–180.
- [236]. OMS. Relevé épidémiologique hebdomadaire, No 5, 29 janvier 2010 : 33 .

Webographie

[1'] who.int/vaccine_safety/topics/influenza/intranasal/fr/index.html

[2'] www.medix.free.fr/sim/vaccin-bacterien.

[3'] www2.ac-lyon.fr/enseigne/biologie/ress/conf/Vaccin_MO_08.pdf

[4'] <http://www.pasteur.fr/infosci/archives/ram.html>

[5'] www.cdc.gov/vaccines/vpd-vac/hib/default.htm.

[6'] www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Information-de-securite-concernant-Rotarix-R-Communiqué

[7'] www.vaccineshoppecanada.com/secure/pdfs/ca/IMOVAX_Polio_F.pdf

[8'] Public Health Agency of Canada. Disease Information Poliomyelitis on line at www.phac-aspc.gc.ca/tmp-pmv/info/polio_e.html

[9'] http://www.sante.gouv.fr/htm/dossiers/cshpf/a_mt_200106_hepatiteb.pdf

[10'] www.inpes.fr/10000/themes/vaccination/guide/pdf/p1/02_%20Vacc_pop_spe.pdf

[11'] [://www GUIDE CANADIEN 2006 .w.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-fra.php](http://www.GUIDE_CANADIEN_2006.w.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-fra.php)

[12'] Vaccination des personnes qui présentent un déficit immunitaire <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/p03-07-fra.php>

[13'] www.pandemiedegrippe.com/

[14'] www.cpsavy.org/IMG/pdf/vaccination_BCG-2.pdf

[15'] www.afssaps.fr/Infos-de-securite/Communiqués-Points-presse/Gardasil

[16'] Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé. Vaccination anti hépatite B Mise à jour des données et des études de pharmacovigilance. <http://agmed.sante.gouv.fr/pdf/6/vhbrap.pdf>

[17'] ECN Purpura thrombopénique idiopathique [PTI] ou purpura thrombopénique auto-immun[PTAI] www.leucemie-espoir.org/IM

- [18'] www.activ-info.net/journee/pipa2005/siegrist.pdf
- [19'] www.futura-sciences.com/fr/doc/t/medecine-1/d/la-vaccination-contre-le-sida_80/c3/221/p2
- [20']. Vaccins et efficacités vaccinales.
- P64' www.lara.inist.fr/bitstream/2332/1381/3/inserm_grippe3.pdf.
- [21'] www2.vet-lyon.fr/ens/immuno/ENV_immuno_2A/immun3-05.htm
- [22'] [//www.santetropicale.com/santemag/maroc/aboussad0308.htm](http://www.santetropicale.com/santemag/maroc/aboussad0308.htm)
- [23'] www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide_2008/pdf/GV2008
- [24'] www.unicef.org/french/immunization/index_polio.html
- [25'] Centre Marocain De Pharmacovigilance Rabat <http://crpk.tripod.com/id2.html>.
- [26'] <http://pharmacies.ma/pharmacie/upload/Sections/file/cmpv.pdf>

Résumé

Titre : La vaccination.

Auteur : Sassioui Khaoula

Mots-clés : Bases immunologiques, indication, manifestation post vaccinale indésirable, efficacité.

La vaccination est un excellent moyen de prévention spécifique contre les maladies infectieuses. Depuis Jenner et Pasteur, les vaccins n'ont pas cessé de se développer. D'ailleurs la nature diversifiées des vaccins, les différentes voies d'administration et les associations infinies le prouvent.

Par conséquent, les recommandations deviennent de plus en plus nombreuses et les dernières innovations en vaccinologie suscitent énormément d'importance parce qu'elles deviennent la solution potentielle contre une multitude de pathologies malignes.

Certes, l'OMS a fixé un calendrier vaccinal pour la prévention des maladies cibles, néanmoins ce calendrier dépend de plusieurs facteurs y compris la politique sanitaire des pays et les budgets alloués, d'où les différences notées dans les calendriers vaccinaux entre pays développés et en voie de développement .C'est ainsi que, les indications varient entre obligatoires et fortement recommandées et conseillées pour des cas particuliers.

Comme tout médicament, les vaccins entraînent des effets indésirables responsables des réactions locales et des manifestations bénignes mais aussi des réactions graves rarement fatales. Depuis plusieurs décennies, des immenses progrès réalisés en médecine et en biologie ont eu pour corollaire d'augmenter les exigences de chacun à l'égard des vaccins en vue d' une efficacité parfaite .Ce qui est exprimé en dollars par des fortunes dépensées par les industries dans des études avant AMM et post AMM afin de garantir l'efficacité et l'innocuité des vaccins et préserver la sécurité de la santé public.

Au sein,de ces dernières mesures internationales ,le Maroc est en perpétuel développement ce qui est confirmé par l' introduction des vaccins antirotavirus et anti pneumocoques dans le programme national d'immunisation.

Summary

Titre : The vaccination

Author : Sassioui Khaoula

Keywords: Immunological bases, indication, unwanted vaccinal effect, efficiency.

Vaccination is an excellent approach of specific prevention against the infectious illness. Since Jenner and Pasteur, the vaccines did not stop developing. Moreover nature diversified of the vaccines; the various routes of administration and infinite associations proved it. By idiot sequent, the recommendations become more and more numerous and the last innovations in vaccinology arouse a great deal of importance because it becomes the potential solution against malignant multitudes of pathologies. Certainly, the WHO fixed a vaccinal calendar for the prevention of the target diseases, nevertheless this calendar depends on several factors [mailmen] including the sanitary policy of countries and the allocated budgets, from where the differences noted in the vaccine calendars between developed countries and in the process of development. This like, the indications vary between obligatory and strongly recommended and advised for particular cases. Like any drug, the vaccines involve undesirable effects responsible for the local reactions, benign demonstrations; but also of the seldom fatal serious reactions.

For several decades, the immense progress made in medicine and biology has had as a corollary to increase the requirements of each one with regard to the vaccines for a perfect effectiveness. The fortune which is expended by industries in studies before AMM and post AMM is in order to guarantee the effectiveness and the harmlessness of the vaccines and also to preserve the safety of the public health.

In this international medical development, Morocco is in perpetual progress which is confirmed by the introduction of the vaccines ant rotavirus and antipneumococcal in the national plan of immunization

ملخص

العنوان : التلقيح
الإسم : ساسوي خولة.
الأستاذ الموجه : ياسين سخسوخ.
الكلمات الأساسية: الأسس المنعائية – التعليمات – الآثار الجانبية للتلقيح-الفعالية.

التلقيح هو أحسن وسيلة للوقاية ضد الأمراض المعدية. مند جينير و باستور لم يتوقف تحديث اللقاحات وبالتالي لم تفتىء التوصيات عن التزايد والابتكارات عن الإصدار لأنها تعتبر الوسيلة الوحيدة و الأنجع للقضاء ضد الأمراض الخبيثة. بالتأكيد لم تتوانى منظمة الصحة العالمية عن وضع جدول زمني للقاحات ضد الأمراض المستهدفة لكن هذا الجدول يعتمد على عوامل عدة بما في ذلك السياسات الصحية للبلدان و الميزانيات المخولة لها و من تم الاختلافات الملحوظة في جداول التلقيح بين البلدان النامية و المتقدمة . للقاح آثاره الجانبية كغيره من الأدوية التي تختلف بين المحلية منها و الحميدة و أخرى خطيرة لكن قلما تكون مميتة.لقد صاحب التقدم الهائل للطب و علم الإحياء لعدة عقود البحث المستمر في مجال التلقيح من أجل تحصيل الكفاءة الكاملة وهذا ما عبرت عنه أرقام الميزانيات الضخمة المستثمرة من طرف الشركات الصناعية في الدراسات قبل التسويق وبعده لضمان فعالية اللقاحات و الحفاظ على السلامة العامة . و في خضم هذا التطور لا يسع المغرب الا أن يمضي جاها في تحسين برامج التلقيح التي تتخذ مكانة مهمة في سياساته الصحية مما يؤكد ادخال لقاحين ضد الالتهاب الرئوي و الروتافيروس في برنامج التلقيح لسنة 2010 .

جامعة محمد الخامس
كلية الطب والصيدلة
- الرباط -

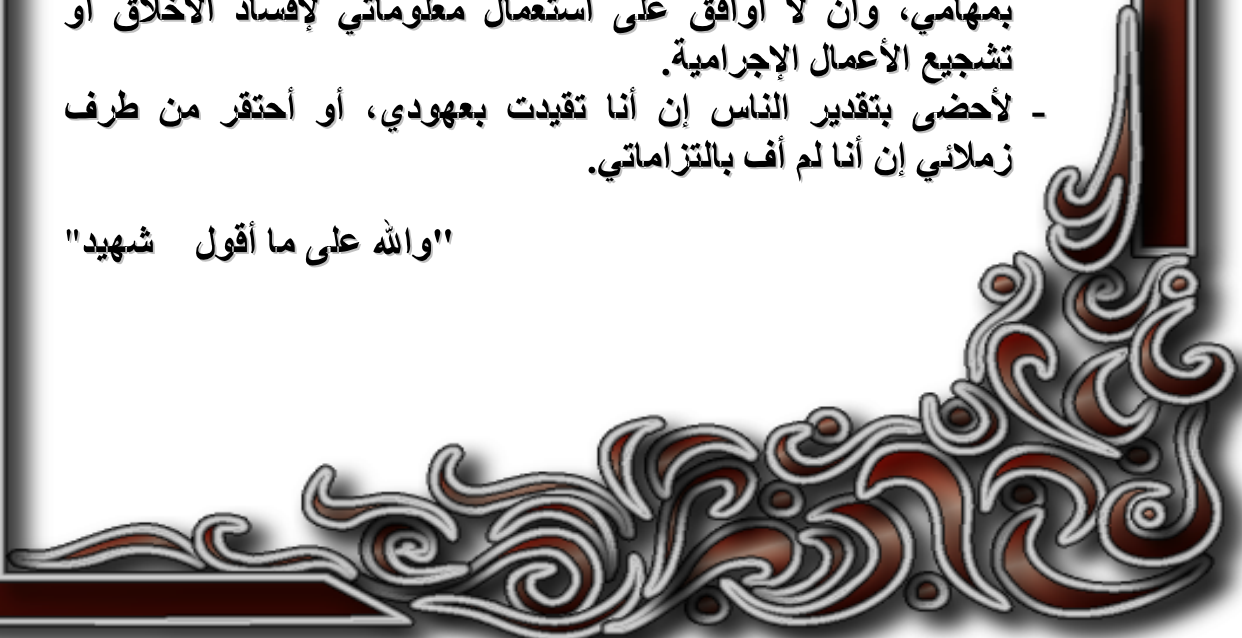
قسم الصيدلي

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

أَوْسَمَ بِاللَّيْلِ وَالنَّجْمِ

- أن أراقب الله في مهنتي
- أن أبجل أساتذتي الذين تعلمت على أيديهم مبادئ مهنتي وأعترف لهم بالجميل وأبقى دوما وفيها لتعاليمهم.
- أن أزاو مهنتي بوازع من ضميري لما فيه صالح الصحة العمومية، وأن لا أقصر أبدا في مسؤوليتي وواجباتي تجاه المريض وكرامته الإنسانية.
- أن ألتزم أثناء ممارستي للصيدلة بالقوانين المعمول بها وبأدب السلوك والشرف، وكذا بالاستقامة والترفع.
- أن لا أفشي الأسرار التي قد تعهد إلى أو التي قد أطلع عليها أثناء القيام بمهامي، وأن لا أوافق على استعمال معلوماتي لإفساد الأخلاق أو تشجيع الأعمال الإجرامية.
- لأحضى بتقدير الناس إن أنا تقيدت بعهودي، أو أحتقر من طرف زملائي إن أنا لم أف بالتزاماتي.

"والله على ما أقول شهيد"



التلقيح

أطروحة

قدمت ونوقشت علانية يوم :

من طرف

الآنسة : خولة ساسوي
المزودة في 09 غشت 1984 بفاس

لذيل شهادة الدكتوراه في الصيدلة

الكلمات الأساسية: الأسس المناعية – التعليمات – الآثار الجانبية للتلقيح – الفعالية

تحت إشراف اللجنة المكونة من الأساتذة

رئيس

مشرف

أعضاء

السيد: ميمون زهدي

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيد : ياسين سخسوخ

أستاذ مبرز في علم الأحياء الدقيقة

السيد: أحمد أكادر

أستاذ مبرز في طب الأطفال

السيد: عبد القادر بلمكي

أستاذ مبرز في علم الدم