

# VACCINS

## INTRODUCTION

La vaccination est un des moyens les plus rentables d'améliorer la santé en évitant chaque année des millions de décès et en réduisant le nombre d'handicaps dus aux infections. Pour l'historique il faut savoir que cent ans se sont écoulés entre JENNER qui en 1798 injecte par voie ID le virus de la vaccine qui protège contre la variole et PASTEUR qui en 1885 applique pour la 1ère fois avec succès en France un traitement contre la rage en post-exposition à l'aide d'un vaccin cultivé sur moelle de lapin et inactivé. La variole a été éradiquée en 1979 grâce à un vaccin vivant d'excellente qualité, la vaccine. Avant 1967, on estime à 15 millions le nombre de cas de variole dans le monde. Le dernier cas de variole est déclaré en 1980 en Somalie. La poliomyélite est sur le point d'être éradiquée et deux tiers des pays en voie de développement ont éliminé le tétanos néonatal.

Des progrès restent à faire essentiellement dans la mise à disposition des vaccins du programme élargi des vaccination (PEV) aux pays pauvres tout en assurant la sécurité vaccinale. Le PEV comprend 6 valences vaccinales (polio, diphtérie, tétanos, coqueluche, rougeole, TBC).

## ETAT DES LIEUX

Le taux de couverture vaccinale moyen en DTC est de 70% dans les années 90 avec de grandes disparités (pays développés >80% et Afrique sub-saharienne = 50% avec 18% en Somalie). Il existe un écart entre pays riches et pays pauvres. Le résultat se traduit par le décès en l'an 2000 de 770000 enfants de rougeole. Le Zaïre enregistre en 1998 le décès de 1400 enfants en une seule épidémie. En l'an 2000, 20000 nouveaux-nés sont décédés de tétanos néonatal.

On enregistre 520000 décès par an d'hépatite B tandis que malheureusement le vaccin anti HBV coûte actuellement autant que les 6 vaccins du PEV réunis.

### **DEFINITION DE LA VACCINATION**

C'est l'immunisation d'un individu contre une maladie infectieuse spécifique, à l'âge le plus précoce, aussi longtemps que possible et avec peu de risques. Un vaccin doit être stable, facile à administrer et peu coûteux.

La 1ère prise d'un vaccin entraîne la production d'anticorps à un taux faible et une réaction d'immunité cellulaire. Lors d'un autre contact avec le même antigène, la réponse dite secondaire est rapide, intense et durable.

La réponse immune dépend du vaccin (qualité, rythme, mode d'administration) et du sujet (âge, immuno compétence anticorps maternels).

### **CALENDRIER VACCINAL ET TAUX DE COUVERTURE VACCINALE**

Le calendrier vaccinal définit les objectifs et la politique vaccinale d'un pays. Il comprend les vaccins obligatoires. Sa mise au point prend en compte des facteurs épidémiologiques (ex : en Algérie la vaccination du nouveau-né par le BCG et l'antipolio), la réponse immune du sujet vacciné (rappel indispensable avant 6 ans de la valence rougeole pour l'enfant vacciné à 9 mois) et des facteurs économiques.

L'état s'engage dans la mise à disposition des vaccins pour la meilleure couverture vaccinale. En Algérie l'Agence nationale de réglementation s'assure de la mise à disposition des vaccins, organise la circulation des lots et la surveillance sur le terrain. La garantie de la qualité et de l'innocuité des vaccins s'aligne sur les règles d'homologation de l'OMS.

La cellule du Ministère de la Santé Publique organise le contrôle de l'efficacité par des enquêtes sérologiques (polio, rougeole) avec des anticorps chez au moins 95% des vaccinés et par une protection effective contre la maladie.

Enfin cette cellule s'assure de la pharmacovigilance à tous les niveaux de l'acte vaccinal.

## **CLASSIFICATION DES VACCINS**

On distingue classiquement les vaccins vivants atténués et les vaccins inactivés entiers ou fractionnés.

Les avancées de la génétique moléculaire permettent d'élaborer d'autres types de vaccins en fonction du mode de présentation des immunogènes au système immunitaire.

### **1) LES VACCINS VIVANTS ATTENUÉS :**

Ce sont l'antipolio buvable, l'antirubéole, l'antirougeole, l'antioreillons, antivaricelle, anti fièvre jaune et le BCG.

Ces vaccins sont à base de bactéries ou de virus atténués par passages successifs en culture (BCG, vaccin antipolio oral Sabin). Ils se multiplient chez l'hôte entraînant une infection asymptomatique ou peu symptomatique.

Il s'ensuit une réponse immune humorale, cellulaire et même locale. Le Sabin antipolio buvable utilise la même porte d'entrée que les enterovirus et entraîne une immunité locale avec IgA au niveau des muqueuses digestives. Le vaccin contre la variole est un cas particulier puisqu'il s'agit du virus de la vaccine, dérivé du cowpox, un poxvirus bovin. Celui-ci ne provoque chez l'homme qu'une lésion pustuleuse au site d'injection tout en protégeant contre la variole. La réponse à ces vaccins est durable après une seule administration, ce qui les rend peu coûteux. Ils peuvent arrêter une épidémie par l'immunisation efficace des vaccinés et par une meilleure diminution de la circulation de l'agent pathogène (rougeole). Leur principal inconvénient est leur fragilité à la chaleur d'où l'importance de la chaîne du froid.

Ils peuvent exprimer une certaine virulence chez l'immunodéprimé. Le polio oral en retrouvant le phénotype virulent fait courir un risque à toute la population non immune. Rares complications généralement de nature infectieuse et d'expression retardée (rougeole) par opposition aux complications immédiates et précoces des vaccins inertes relevant d'une hypersensibilité.

## **2) LES VACCINS INACTIVES ENTIERS OU FRACTIONNES**

Ce sont l'antipolio injectable, anti HAV , Rage, grippe, HBV, Haemophilus influenzae, méningocoque A + C, diphtérie et tétanos , coqueluche.

Les vaccins inactivés entiers sont constitués de bactéries ou de virus entiers détruits par le formaldéhyde ou par la bétapropiolactone. On rattache à ce groupe les vaccins d'enveloppe (antigène HBs), antigène capsulaires (polysaccharides des pneumocoques , des méningocoques et des Hib).

Ces vaccins sont essentiellement doués d'innocuité. Ils posent aussi moins de problème de conservation. Ils assurent une bonne réponse immune humorale mais dont la durée doit être entretenue par des rappels réguliers, ce qui en fait des vaccins plus coûteux. Ils entraînent une protection individuelle mais sont moins efficaces pour limiter une épidémie.

L'addition d'adjuvant aux antigènes confère à toute préparation vaccinale un pouvoir protecteur suffisant et de longue durée. Les composés d'alumine sont les plus utilisés (hydroxyde et phosphate d'alumine). Ce type d'adjuvant n'est utilisable que pour les vaccins injectables. Les adjuvants agissent en maintenant la préparation antigénique au site de l'injection tout en exerçant une activité stimulante sur la prolifération des lymphocytes T et sur les macrophages avec augmentation de leur pouvoir phagocytaire.

Les vaccins conjugués peuvent être classés dans ce groupe. Ces vaccins se composent d'antigènes peu immunogènes dont on augmente l'immunogénicité en les couplant à des protéines porteuses comme l'anatoxine tétanique. Les antigènes polysaccharidiques capsulaires bactériens (pneumocoques , haemophilus influenzae b, méningocoques) induisent une réponse thymoindépendante : il y a synthèse d'IgM mais pas de synthèse d'IgG qui sont les plus affines, la protection est faible et l'effet rappel n'existe plus. Ils sont peu efficaces chez l'enfant de moins de 2 ans qui constitue une population cible de ces vaccins. L'exemple illustratif est celui du vaccin antihaemophilus influenzae b à base de polyribosyl ribitol phosphate capsulaire (PRP) couplé à l'anatoxine tétanique qui permet d'immuniser l'enfant dès l'âge de 2 mois.

### 3) VACCINS DU FUTUR

Dés progrès sont enregistrés dans la composition des vaccins pour améliorer la réponse immune tout en garantissant la meilleure sécurité. On identifie mieux les antigènes microbiens qui suscitent la réponse immune la plus efficace pour neutraliser l'agent infectieux. La génétique moléculaire pour sa part permet d'élaborer trois types de vaccins en fonction du mode de présentation des immunogènes au système immunitaire.

1/ **les vaccins inertes** : les antigènes sont produits in vitro par des techniques de génie génétique (AgHBs) ou bien les antigènes sont des fractions chimiquement synthétisées. Les antigènes ainsi produits (mis à part l'AgHBs qui est particulière dans la préparation vaccinale) sont peu immunogènes car non présentés de manière efficace à la surface des cellules. Il faut les associer à des protéines immunogènes ou à des adjuvants. On cite le vaccin contre HBV à base d'Ag HBs d'enveloppe et un vaccin antigrippal à base de l'hémagglutinine et de la neuraminidase.

Les vaccins à base de peptides synthétiques pourraient être trop spécifiques en ne protégeant pas contre les variants naturels. Les vaccins à base de protéines sont produits de façon simple, même quand le virus n'est pas cultivable (HBV) et ils sont sûrs. Cependant ils nécessitent des adjuvants, des rappels et induisent une moindre immunité cellulaire.

2/ **Les vaccins vivants** : le gène des protéines immunogéniques est introduit dans un microorganisme dit vecteur « inoffensif » qui peut se répliquer chez l'individu. Les vecteurs comprennent le virus de la vaccine, les adénovirus humains 2 et 5 et même des virus d'insectes comme les Baculovirus. Les protéines recombinantes ont l'avantage d'être produites avec la majorité des modifications post-traductionnelles nécessaires à leur rôle fonctionnel. Des vaccins recombinants ont été développés dans différents systèmes avec plusieurs souches de virus rabique. Le gène de la glycoprotéine rabique est inséré en place de celui de la thymidine-kinase avec pour conséquence une diminution très importante de la pathogénicité du virus vaccine. Les vaccins à base de virus de la vaccine auraient un coût faible, ils sont stables, ils induisent une immunité cellulaire. Cependant ils peuvent être pathogènes chez l'immunodéprimé et on peut observer un risque d'inefficacité de la revaccination dans les 5 ans avec le même vecteur vaccinal.

**3/ Les vaccins de type intermédiaire** : ils consistent en des gènes de protéines délivrés à l'individu sous forme d'ADN nu. Les gènes codant pour les antigènes concernés sont clonés dans un plasmide bactérien puis injectés par voie ID ou IM. L'ADN plasmidique injecté persiste longtemps dans la cellule sans, semble-t-il, se répliquer. Cette voie offre plusieurs avantages. L'antigène viral est produit par l'hôte identique à l'antigène natif lors de l'infection par le virus, les molécules d'acide nucléique sont stables et préparées au moindre coût, la réponse immunitaire est humorale et cellulaire. Des problèmes existent pour cette approche, dont l'induction d'anticorps anti ADN et l'installation d'un phénomène de tolérance vis-à-vis de l'antigène.

A ce jour, pour ce qui concerne les voies parentérales, la vaccination par des vecteurs réplicatifs bactériens ou viraux, semble posséder l'avantage de l'efficacité en terme de nombres d'injections nécessaires. Néanmoins les plasmides vecteurs stables, faciles à produire et de moindre coût paraissent mieux classés. Les inconvénients de la vaccination plasmidique sont la nécessité d'injections multiples, un délai d'apparition de l'immunité long et une sécurité à long terme non maîtrisée (oncogénicité).

## **PRINCIPAUX VACCINS**

### **• VACCINATION PAR LE BCG**

C' est un élément important de la lutte antituberculeuse. C'est le bacille bovin vivant atténué administré par voie ID, atténué par 230 passages sur pomme de terre glycéinée biliée.

VACCIN OBLIGATOIRE.

### **Population cible**

- Nouveaux-nés.
- Enfants, adultes exposés ayant une IDR à la tuberculine négative.
- Obligatoire pour le personnel de santé, une IDR est obligatoire à l'entrée dans la profession. Le résultat not2 servira de test de référence.
- La revaccination par le BCG ne serait plus indiquée.

### **Protection**

Elle serait d'au moins 50% contre les formes miliaires et méningées de l'enfant.

La durée de la protection est de 10 ans.

### **Indications des tests tuberculiniques**

- Vérifier l'absence de tuberculose infection ou tuberculose maladie avant la primo vaccination.
- Enquête autour d'un cas de tuberculose.
- Aide au diagnostic de la tuberculose.
- Test de référence pour la surveillance des professions exposées.

### **Effets indésirables**

- Abscesses au point d'injection, évoluant parfois vers la caseification et la fistulisation.
- Rares bécegités généralisées de l'immunodéprimé.

## **VACCIN ANTIPOLIOMYELITIQUE**

Il existe un vaccin vivant atténué administré per os (VPO) et un vaccin tué injectable (VPI). Les 2 vaccins comportent les 3 types de poliovirus.  
Vaccination obligatoire.

L'OMS poursuit un programme d'éradication de la poliomyélite dans le monde par la vaccination à l'aide du vaccin oral particulièrement efficace car la vaccination est efficace et le réservoir est humain.

### **Propriétés des vaccins**

Le VPI est doué d'innocuité, y compris chez l'ID et induit une immunité générale protectrice contre la poliomyélite paralytique, cependant il nécessite des rappels. Il n'induit qu'une faible immunité intestinale et donc ne bloque pas la transmission du virus sauvage.

Le VPO permet aux souches atténuées de se multiplier dans l'intestin ce qui confère une immunité locale et générale. Il empêche l'infection intestinale avec le virus sauvage et bloque sa diffusion. L'immunité induite est rapide et durable. Des journées nationales de vaccination des enfants permettent d'améliorer la couverture vaccinale.

Cependant les anticorps maternels peuvent diminuer son efficacité, les autres entérovirus peuvent éviter en compétition avec le vaccin et il est fragile. De tout façon la primo vaccination dans notre calendrier comporte quatre prises dont une dès la naissance.

L'inconvénient principal du VPO réside dans le fait que les souches qui sont thermosensibles peuvent redevenir virulentes et entraîner une poliomyélite vaccinale chez le vacciné ou ses contacts. La surveillance s'exerce sur la circulation des poliovirus dans la population et dans l'environnement avec une CAT spécifique devant toute paralysie flasque aiguë. La caractérisation des isolats est très importante dans la surveillance épidémiologique et la circulation des poliovirus sauvages en vue de leur éradication

## **VACCINATION CONTRE LA ROUGEOLE**

**ROUGEOLE** : fléau mondial responsable encore de 50000 décès d'enfants par an. Vaccination obligatoire. Cette maladie peut entraîner des complications graves dans les PEV.

Le vaccin vivant atténué est efficace, le réservoir est humain et on peut espérer éradiquer la rougeole par une vaccination généralisée. Le vaccin diminue la circulation du virus. Le vaccin existe sous forme simple , ROUVAX\*, avec la souche SCHWARTZ. Il existe sous forme de ROR avec la même souche ou la souche EDMONSTON. Administré en IM.

Les population cibles sont les enfants de 9 mois à 12 mois et tout adulte non vacciné ou n'ayant pas fait de rougeole ( en absence de grossesse débutante).

L'idéal serait que tous les enfants de moins de 2 ans aient reçu 2 doses de vaccin. La seconde dose ne constitue pas un rappel mais un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti lors de la 1ère vaccination. Cependant la 2é dose peut être administrée plus tard.

Mais ce vaccin est fragile. On observe 93% de réponse et ces échecs sont dûs aux non répondeurs et parfois aux anticorps maternels d'où le rappel fait chez nous à 6 ans pour rattraper les non vaccinés et mieux protéger les vaccinés.

Il est intéressant de suivre l'efficacité de la politique vaccinale et le comité français veut faire documenter par décret le diagnostic de rougeole par des tests biologiques comme les IgM salivaires.

Epidémie de rougeole en France depuis 2008 à 2011 cas déclarés, d'adultes de plus de 20 ans surtout. Il s'agissait de sujets non vaccinés dans 85% des cas, de sujets ayant reçu une seule dose de vaccin dans 10% des cas et de sujets n'ayant pas rencontré le virus qui circule.

## **VACCIN ROUGEOLE – RUBEOLE – OREILLONS**

Il existe des vaccins monovalents et des vaccins associés.

Population cible : - enfants à partir de 12 mois.

- Toute femme en âge de procréer et séronégative ou ignorant son statut immunitaire et en absence de grossesse.

Le vaccin diminue les risques de malformations congénitales, d'orchite, de surdité et de rougeoles graves. Un rappel entre 3 et 6 ans entretient l'immunité.

### VACCIN ANTICOQUELUCHEUX

La coqueluche affecte tous les groupes d'âge. En absence de rappels elle touche les adolescents et les jeunes adultes sans réel danger. Mais elle constitue un danger pour l'entourage surtout les jeunes nourrissons. La vaccination est obligatoire.

Il existe 2 types de vaccins : celui inactivé à base de bactéries entières Bordetella pertussis, pouvant entraîner hyperthermie et convulsions est supplanté par le second vaccin acellulaire constitué d'anatoxine pertussique et de FHA.

Ex : **TETRAVAC** : diphtérique, tétanos, polio inactivé et coqueluche acellulaire pour les enfants.

**BOOSTRIX TETRA** : mêmes valences pour adultes.

France : Primo vaccination à 2, 3 et 4 mois et rappel à 16 – 18 mois avec le vaccin à germes entiers (DTcoq).

Algérie : Primo vaccination à 3 – 4 – 5 mois et rappel à 18 mois avec vaccin à germes entiers.

En France, on conseille un rappel à 11 – 13 ans (DT polio vaccin coquelucheux acellulaire) et un rappel à 26 – 28 ans, pour les futures parents pour éviter de contaminer de très jeunes nourrissons.

Les principales contre indications aux vaccins coquelucheux acellulaires et à germes entiers sont les réactions d'hypersensibilités antérieures à ces vaccins, les ATCD neurologiques et comme pour tous les vaccins toute affection fébrile aigue.

Les stratégies actuelles ne permettent pas de protéger durant les premiers mois de la vie.

## **VACCIN ANTITETANIQUE ET ANTIDIPHTERIQUE**

Anatoxines bactériennes : toxines inactivées par le formol et la chaleur.  
Vaccination obligatoire.

Primo vaccination à 3, 4 et 5 mois avec rappel à 16 – 18 mois, à 6 ans , à 11 – 13 ans, à 16 - 18 ans puis tous les 10 ans. Vaccination obligatoire pour le personnel de santé.

Le respect des rappels est important. C'est ainsi que la diphtérie est une maladie très contagieuse et des épidémies sont observées quand l'immunité de la population diminue et quand certains enfants ne sont pas vaccinés. Le vaccin n'empêche pas la circulation du bacille diphtérique.

Il existe une composante diphtérie à dose réduite d'anatoxine diphtérique pour les adultes > 18 ans car la fréquence des réactions locales et fébriles sévères augmente avec l'âge.

## **VACCIN CONTRE LES INFECTIONS**

### **INVASIVES A**

#### **HAEMOPHILUS INFLUENZAE b** **OBLIGATOIRE**

Le vaccin est à base d'antigène polysaccharidique capsulaire conjugué en général à l'anatoxine tétanique pour favoriser la réponse immune des enfants de moins de 2 ans.

Primo vaccination à 3, 4 et 5 mois, rappel à 18 mois. Il est administré en parallèle avec le DT coq.

Le vaccin prévient les méningites et les pneumopathies du jeune enfant.

## **VACCINATION CONTRE L'HEPATITE B**

L'hépatite B constitue un problème de santé publique avec 350 millions de porteurs chroniques et 2 millions de morts par an dans le monde. La vaccination prévient les complications graves comme le cancer et réduit le portage d'Ag HBs environ au 1/10 du pourcentage de départ. 60 à 75% des carcinomes hépatocellulaires sont ainsi évités.

### **Nature du vaccin**

Il comprend l'Ag HBs purifié obtenu par clonage et expression du gène viral dans des cellules comme CHO (cellules ovariennes de hamster chinois) ou de Saccharomyces (levure de bière). Le vaccin contient les protéines S et pré S. Il existe des présentations enfants, adultes et pour dialysés.

### **Mode de vaccination et schéma de vaccination**

Vaccin administré en IM

Il est administré en Algérie aux nouveaux nés, puis à 1 mois et à 5 mois (0,1,5).

Un schéma vaccinal préférentiel en 3 injections (0 – 1 – 6 mois), est proposé sans nécessiter de rappel systématiques à cause d'un effet mémoire en cas de nouveau contact avec le virus.

**Cas particulier :** 1) dialysés : sérologie annuelle avec rappel quand le taux d'anti HBs diminue au dessous du seuil protecteur qui est de 10 m UI/ml.

2) Facteurs de risque immédiats : étudiant dans le domaine de la santé ---) schéma 0 – 1 – 2 – 12 mois.

### **Population cible :**

- Nouveaux-nés.
- Entourage des porteurs de virus.
- Patients susceptibles de recevoir des transfusions. Hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux.
- Obligatoire pour le personnel de santé.

Le vaccin protège durant 5 ans et même plus à cause de l'immunité cellulaire.

La politique de vaccination repose sur 2 stratégies :

- 1) Identification et vaccination des personnes exposées (personnel de santé, policiers, tatoueurs, pompiers, gardien de prison, éboueurs, égoutiers). En plus des précédemment cités c'est-à-dire l'entourage des porteurs et personnes souvent transfusées.
- 2) Vaccination des nourrissons et rattrapage des adolescents.

### **Effets indésirables**

Des atteintes neurologiques de type sclérose en plaques ont été signalées dans les semaines suivant la vaccination (pas chez les nourrissons) sans qu'aucun lieu de causalité n'ait pu être établi. Cependant les rappels ne sont plus obligatoires chez les adolescents et chez l'adulte.

### **Echecs vaccinaux**

- Charge virale maternelle élevée
- Infection intra
- Mauvaise réponse génétique
- Mutants d'échappement au vaccin.

L'utilisation de la vaccination généralisée à TAIWAN et au bout de 20 ans s'est accompagnée de l'émergence de souches mutantes sur le gène S et la protéine n'est plus reconnue par les anticorps dirigés contre l'AgHBs vaccinal. Les variants posent un problème qu'il faudra résoudre.

## **PNEUMOCOQUE**

Le pneumocoque est la 1<sup>ère</sup> cause de méningite bactérienne chez l'enfant < 2 ans , agents de pneumonie graves dans les PEV et d'infections systémiques graves dans les groupes à risque. Il existe 2 vaccins polysaccharidiques :

- à 23 valences ---) 1, 2 , 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 20, 22F, 23F et 33F.
- à 7 valences donc heptavalent + protéine diphtérique ---) 4, 6B, 9V, 14, 18, 19 et 23.

### **Politique vaccinale française :**

- Personnes > 5 ans , vaccin à 23 valences non conjugué tous les 5 ans aux groupes à risque : splénectomisés, syndrome néphrotique, insuffisance respiratoire, cardiaque et ce en une seule injection.
- Enfants < 2 ans, vaccination recommandée à l'ensemble des enfants à partir de 2 mois avec le vaccin héptavalent conjugué en 2 inj à 1 mois d'intervalle + rappel un an plus tard.
- Enfant de 2 à 5 ans. Mêmes groupes à risque que les personnes > 5 ans 2 doses de vaccin conjugué à 2 mois d'intervalle + 1 dose de vaccin à 23 valences 2 mois plus tard.
- Aux Etats Unis, entre 2001 et 2007, l'incidence des infections invasives pour les sérotypes vaccinaux est passé de 8 à 1 pour 100000 chez les enfants de moins de 5 ans (vaccin héptavalent). Cependant l'émergence du sérotype 19A non vaccinal est observée au Canada, aux Etats Unis et en France. Donc la surveillance de la circulation des souches est nécessaire pour le développement de nouveaux vaccins conjugués.

## VARICELLE

Maladie dûe au virus de la varicelle zona, très contagieuse, répandue et généralement bénigne. Cependant risque de varicelle grave chez l'immunodéprimé avec forme maligne mortelle, chez certains adultes sans ID et chez la femme enceinte surtout en fin de grossesse (formes graves pulmonaires). La varicelle congénitale lors d'infection chez la mère avant la 24<sup>e</sup> semaine de grossesse se traduit par des anomalies cutanées, oculaires, neurologiques et musculosquelettiques.

La varicelle périnatale est grevée d'une mortalité élevée de 20 à 30% quand l'éruption maternelle survient dans les 5 jours qui précèdent ou les 2 jours qui suivent l'accouchement.

### **A qui l'administrer ?**

On ne peut conseiller une vaccination généralisée qui pourrait entraîner une recrudescence du zona. De plus on pourrait observer un glissement de la varicelle vers l'âge adulte en cas de couverture insuffisante avec des risques de complications. Cependant tous les enfants sont vaccinés aux USA, en Allemagne et au Canada.

### **Populations cibles :**

- En post exposition, adultes > 18 ans sans ATCD de varicelle dans les 3 jours suivants l'exposition.
- Personnes sans ATCD de varicelle avec sérologie négative en contact avec des ID.
- Enfants candidats receveurs de greffes, sans ATCD de varicelle, avec sérologie négative, dans les 6 mois précédant la greffe avec 2 doses à 1 mois d'intervalle + surveillance sérologique après greffe.
- Le vaccin tétravalent ROR varicelle a entraîné des cas de convulsion. La vaccin antivarielleux est recommandé aux E.U chez les sujets de plus de 60 – 65 ans contre le zona..

# **VACCIN CONTRE LES INFECTIONS A ROTAVIRUS**

Les gastroenterites à rotavirus tuent 500000 enfants par an dans les PVD. Les gastroentérites à rotavirus surviennent plus fréquemment chez les nourrissons âgés de 6 à 12 mois. On observe des infections nosocomiales en pédiatrie.

Il existe deux vaccins : le ROTARIX de GSK est un dérivé de la souche humaine la plus fréquente atténuée et administrée par voie orale en 2 doses et le ROTATEQ de MERCK pentavalent. Comportant 5 virus reassortants d'une souche bovine codant pour les antigènes de sérosités humains fréquents (G1, G2, G3, G4 et P). On observe pour les 2 vaccins 100% d'efficacité et 98% d'inocuité avec quelques cas d'invaginations.

**Questions** : - Qu'en est-il des sérotypes des PVD ?  
- Existe-t-il un haut risque de réassortiment ?

En France, depuis 2006, le Comité technique des vaccinations ne recommande pas la vaccination systématique des nourrissons de moins de 6 mois. Il vaut mieux améliorer la prise en charge des GEI du jeune enfant.

## **- VACCIN CONTRE L'HEPATITE C :**

La variabilité du virus limite les progrès dans ce domaine. L'immunité cellulaire est importante d'où la tendance aux vaccins à vecteur.

Il existe un vaccin expérimenté sur chimpanzé à base de plasmide codant pour une protéine d'une souche HCV1b dans un vecteur adénoviral. On observe une diminution du passage à la chronicité mais le chimpanzé guérit assez spontanément de l'hépatite C d'où l'impossibilité d'interpréter les résultats.

- VACCIN CONTRE L'INFECTION HIV :

40 millions d'infectés dans le monde.

3 millions de décès par an.

Les difficultés à élaborer un vaccin sont dues à la variabilité du virus et au fait qu'il entraîne une infection toujours chronique par intégration du génome.

Questions : types de souches ? choix des antigènes à ajouter ? voie et procédé d'immunisation ? comment définir les marqueurs de protection ? On cite parmi les vaccins les plus avancés les vaccins vivants recombinants utilisant comme vecteur le virus de la variole du canari (vaccin en phase III en Thaïlande), un adenovirus non répliatif (vaccin en phase II aux États-Unis et aux Antilles) et le virus de la vaccine (vaccin en phase I et II).

Dans le modèle SIV (Simian immunodeficiency virus), aucun vaccin n'a protégé le macaque mais tous les vaccins ont réduit significativement la charge virale en maintenant un taux de CD4 circulants. Restent les essais chez l'homme.

## **VACCIN CONTRE LES INFECTIONS A PAPILLOMAVIRUS**

Le cancer du col de l'utérus est la cause majeure de décès chez les femmes dans les PEV. Plus de 99% des cas de cancer du col sont associés à une infection par un HPV.

La cancerogénicité des types 16 et 18 est avérée puisqu'ils sont les plus fréquents dans le cancer du col où ils représentent 70% à 73% des HPV impliqués.

L'incidence maximale des infections à HPV s'observe chez la jeune femme de moins de 25 ans. En absence de guérison spontanée, l'infection peut induire des lésions du col précancéreuses qui peuvent évoluer vers un cancer du col en 2 à 3 décennies. Un programme de dépistage cytologique permet de détecter et de traiter précocement les lésions précancéreuses.

Des vaccins sont récemment commercialisés. Ils doivent réduire à long terme l'incidence des cancers du col sans se substituer au dépistage par frottis car il existe d'autres génotypes que le 16 et le 18 associés au cancer de façon variable selon la région. La vaccination renforce les mesures de prévention.

### **Deux vaccins existent :**

- Vaccin bivalent 16 – 18, c'est le CERVARIX de GSK à base de protéines recombinantes sur cellules d'insecte.
- Vaccin quadrivalent 6,11,16,18, c'est le GARDASIL de Sanofi Pasteur à base de protéines recombinantes sur levures. Les génotypes 6 et 11 sont responsables de condylomes génitaux et de papillons laryngés. Les lésions bien que non cancéreuses, posent de sérieux problèmes du fait de leur caractère fortement récurrent et de leur contagiosité. Chez l'ID, les condylomes sont souvent multifocaux. Idéalement la population cible serait la femme de 9 à 25 ans et même au-delà de 25 ans, on peut dire les jeunes filles à partir de 14 ans pour les immuniser avant exposition.

Protocole vaccinal : - Vaccin quadrivalent --) 0, 2, 6 (c'est le vaccin préférentiel)  
- Vaccin bivalent -----) 0, 1, 6.

Rattrapage possible plus tard dans l'année qui suit l'activité sexuelle ?  
La FDA évalue l'indication du vaccin quadrivalent chez les garçons.  
FDA = FOOD AND DRUG ADMINISTRATION AUX E.U.

Quelques réserves et conditions :

- 3 injections entraînent un coût élevé.
- Vaccin inefficace dans 30% des cancers.
- Quelle est la durée de la protection ?
- Les firmes qui produisent le vaccin et les autorités sanitaires doivent communiquer sur l'intérêt primordial du frottis cervico utérin pour le dépistage des lésions du col de l'utérus chez les vaccinées car le vaccin ne protège pas contre tous les génotypes oncogènes et les non vaccinées et mentionner l'absence d'efficacité sur la prévention de 30% des cancers.

Cependant on signale 2 cas de décès inexplicables dans les suites du Gardasil en 2007 et un cas aux EU.

Il faudra attendre plusieurs années avant d'observer un impact sur le cancer du col. En 2020, dans les PED, 90% des cancers du col liés à HPV surviendraient dans ces pays où le dépistage et les vaccins sont inaccessibles.

# VACCINS CONTRE LA GRIPPE

En 2010 – 2011, deux catégories de vaccins contre la grippe sont disponibles.

- Les vaccins trivalents contre la grippe saisonnière

A/Californie/7/2009 (H1N1 like virus) souche différente de celle du vaccin grippe saisonnière 2009 – 2010 et proche de la souche des vaccins grippe pandémique.

A/PERTH/16/2009 (H3N2) nouvelle souche par rapport au vaccin de grippe saisonnière 2009 – 2010.

B/BRISBANE/60/2008 souche inchangée par rapport au vaccin de grippe saisonnière 2009 – 2010.

- Il existe un vaccin fragmenté inactivé trivalent administré par voie ID (INTANZA\*) : recommandé pour les personnes âgées de plus de 60 ans , entraîne la même immunité que le vaccin saisonnier sans adjuvant (IM) et que le vaccin avec adjuvant. Il est soumis à une prescription médicale obligatoire contrairement aux autres vaccins.
- Des vaccins monovalents contre la grippe A (H1N1) 2009, principalement avec adjuvants ;
- La vaccination annuelle des sujets âgés est une priorité. L'efficacité vaccinale dans cette population est certaine mais les études d'évaluation ne sont pas standardisées. Des travaux sont en cours à base de vaccin fortement dosé ou additionné d'adjuvants.

Autres populations cibles : Enfants à partir de 6 mois et adultes présentant des facteurs de risque de complication y compris la FE, infectés par le VIH.

Professionnels de santé.

Les enfants jouent un rôle important dans la transmission de la grippe et les épidémies de grippe débutent d'abord chez l'enfant. De plus la grippe chez les enfants entraîne des hospitalisations, des consultations et parfois des décès, les enfants de moins de 2 ans étant les plus jeunes enfants, aux personnes âgées et aux malades souffrant de pathologies chroniques quel que soit leur âge (diabète, maladies cardiaques, pulmonaires ou rénales).

Vacciner l'enfant permet de protéger indirectement l'adulte. L'idée serait de vacciner l'enfant sans facteur de risque âge de 6 mois à 24 mois et puis même jusqu'à 18 ans.

**RESERVES :** Les vaccins antigrippaux sont adaptés aux personnes de 65 ans et plus d'après les études d'immunogénéicité pour l'évaluation annuelle des vaccins. En fait il n'existe pas de vaccins pour l'enfant de moins de 6 mois et il existe très peu de données sur l'efficacité du vaccin avant 2 ans.

# **VACCINATION** **ANTIMENINGOCOQUE**

*Neisseria meningitidis* est responsable de la grande majorité des méningites purulentes par souches hyperinvasives. Les sérogroupes agents d'infections invasives sont le A, le B, le C et le W135.

Il existe 2 principaux types de vaccins, les uns non conjugués monovalents ou polyvalents qui nécessitent une seule dose à partir de l'âge de 2ans et les conjugués prescrits en plusieurs doses pour les enfants de 2 mois à 11 mois et en une seule dose pour le reste des vaccinés.

Vaccins non conjugués A, vaccin mono C, vaccin tétravalent A, C, Y, W15.

Vaccins conjugués C, et même A, C, Y, W135.

- Des vaccins spécifiques à base de vésicules membranaires sont disponibles : vaccin norvégien Men V Vac qui protège contre les souches de méningocoque B : 14 : P1. 7, 16 en recrudescence dans le nord de la France et particulièrement virulentes. Il n'existe pratiquement pas de vaccin polysaccharidique contre le méningocoque de séro groupe B car il est similaire à un antigène sur les neurones.
- L'avantage des vaccins conjugués consiste en une efficacité dès le plus jeune âge.

## **RECOMMANDATIONS**

Les recommandations du vaccin conjugué sont les mêmes que celles du vaccin simple mais on peut étendre les indications de la vaccination aux nourrissons . L'absence de valence contre le séro groupe B limite les indications.

### **Vaccination pour les groupes à risque suivants :**

- En cas de contact avec un patient présentant une infection méningococcique A ou C, vacciner une fois le séro groupe connu, les sujets contacts de l'entourage proche du malade et ceux qui se retrouvent dans la collectivité fréquentée par le malade même temps qu'on applique une chimioprophylaxie.

- Les autorités sanitaires peuvent décider d'une campagne de vaccination dans les zones où l'incidence du méningocoque est particulièrement élevée.
- Pour les voyageurs, le vaccin est recommandé comme par exemple le vaccin tétravalent A, C, Y, W135, pour les pèlerins devant se rendre à la Mecque.
- **RECOMMANDATIONS EN FRANCE DEPUIS 2011**

Un dose de vaccin conjugué tétravalent A,C,Y, W135 aux sujets de plus de 2 ans et aux personnes présentant un déficit en fraction terminale du complément ou une asplénie anatomique ou fonctionnelle.  
Le vaccin est très intéressant pour le personnel de laboratoire .

### **EFFICACITE**

Les vaccins simples sont efficaces en cas d'épidémies. Les vaccins simples ne diminuent pas le portage d'où l'intérêt de la chimio prophylaxie tandis que les vaccins conjugués diminuent le portage des sérogroupes vaccinaux. Le vacciné par les simples est protégé 10 j après la vaccination et pour trois ans.

Peut-on réduire l'impact des méningites à méningocoques ?

- **Grande-Bretagne** : Vaccination en routine depuis 1990 des enfants avec le vaccin conjugué C + une campagne de rattrapage pour les moins de 25 ans On observe 27 cas en 2007 contre 2500 en 1998 mais la protection diminue rapidement surtout chez les nourrissons ce qui oblige à faire des rappels.
- **Etats-Unis** : le vaccin A, C, Y, W135 conjugué est recommandé depuis 2004 à partir de l'âge de 2 ans et en routine pour les 11 – 12 ans et pour ceux plus âgés qui entrent en collectivité. Impact modeste.
- Développement d'un vaccin conjugué Hib/Men C et Y selon le schéma 2 – 4 – 6 mois administré en même temps que le Prevenar et mis à l'expérimentation aux USA en même temps Que DTC à HBV – polio.
- **France** : la vaccination systématique des nourrissons à 12 mois contre le méningocoque C par le vaccin conjugué par 2 doses + rappel après 1 an devrait être mise en place prochainement devant l'augmentation de l'incidence du phénotype particulier C : 2a : P1. 7, 1(mortalité élevée

formes fulminantes, cas groupés plutôt chez l'adolescent et l'adulte jeune). La couverture vaccinale est assurée en attendant l'immunité de groupe par l'extension de la vaccination jusqu'à l'âge de 24 ans avec le même schéma vaccinal à une dose. Penser au rattrapage (adolescent, jeune âge).

Afrique : grandes épidémies chaque année de méningite à méningocoque A. Les vaccins polysaccharidiques A + C n'entraînent pas de protection durable, ne protègent pas les nourrissons et ne diminuent pas la transmission de la maladie. Ils sont administrés uniquement lors d'une épidémie . Le vaccin conjugué tétravalent est inabordable. Un projet OMS – MVP ( méningite vaccine projet) financé par Gates soutient le développement d'un vaccin A conjugué, produit en Inde, en cours d'essais cliniques en Afrique, et qui serait utilisé de façon préventive, en dehors des périodes épidémiques.

## **IDEAL VACCIN UNIVERSEL CONTRE LA MCS**

## **OBSERVATIONS**

### **VACCIN CONTRE LA VARIOLE**

La variole est éradiquée depuis les années 1970. Le résultat en est une population mondiale non immune avec un risque d'explosion lors de réintroduction du virus. Des stocks de vaccins devraient être disponibles et il faudrait même de nouveaux vaccins moins agressifs que l'ancien. Il faut dire que l'efficacité du vaccin après exposition est peu connue d'où l'intérêt de développer des drogues antivirales. Le CIDOFOVIR\* a montré son intérêt chez le macaque.

Une possible épidémie de MONKEY-POX peut être prévenue par le vaccin. De nombreux pays renouvellent leurs stocks vaccinaux. En cas de dissémination accidentelle ou criminelle des poxvirus, le traitement antiviral doit être considéré comme une alternative ou une stratégie additionnelle dans la CAT.

NB /Le CIDOFOVIR est prescrit dans la rétinite à CMV.

NB / La France par ex dispose de stock de vaccins contre la variole suffisants pour couvrir l'ensemble de la population. Les vaccins sont soit produits avant les années 80, très stables soit ont été fabriqués récemment à partir de souches historiques.

# VACCINS

## CALENDRIER VACCINAL EN ALGERIE

| <b>AGE</b>      | <b>VACCINS</b>  |
|-----------------|---|
| Naissance       | BCG + POLIO/ORAL + HBV                                |
| 01 mois         | HBV   |
| 03 mois         | DT COQ + POLIO/ORAL + Hib respecter cet<br>Intervalle |
| 04 mois         | DT COQ + POLIO/ORAL + Hib minimum                     |
| 05 mois         | DT COQ + POLIO/ORAL + Hbv + Hib                       |
| 09 mois         | ANTIROUGEOLEUX  |
| 18 mois         | DT COQ + POLIO/ORAL + Hib 1er rappel                  |
| 06 ans          | DT ENFANT + POLIO/ORAL + ANTIROUGEOLEUX<br>2é rappel  |
| 11 – 13 ans     | DT ADULTE + POLIO/ORAL 3é rappel                      |
| 16 – 18 ans     | DT ADULTE + POLIO/ORAL 4é rappel                      |
| Tous les 10 ans | DT ADULTE.  |

**\* Hib : Vaccin contre haemophilus influenzae type B**

**\* Coq : vaccin à germes entiers tués.**

**VACCINS**



**CENTRE HOSPITALIER UNIVERSITAIRE DR.BENBADIS  
SERVICE DE MICROBIOLOGIE – PR.F.SMATI –**

Constantine le, 10/04/2013

**VACCINS ANTIHEPATITE B**

**MARIE LOUISE MICHEL  
INSTITUT PASTEUR DE PARIS**

- Vaccin recombinant
- Vaccin thérapeutique
- Vaccin génétique

**VACCIN RECOMBINANT**

- Pas de culture cellulaire pour le VHB in vitro
- Expression de l'AgHBs toxique dans E.coli, donc expression des protéines d'enveloppe du VHB à partir de cellules animales ou de levures transfectées par des plasmides codant pour des Ag du VHB.
- Glycosylation en levure différente de celle en cellules animales ---) choix des cellules CHO (ovaire de hamster chinois). La glycosylation améliore la présentation de l'antigène aux lymphocytes T helper.

**Vaccins hépatite B dans le monde**

**Type = dérivés du plasma**

HEPTAVAX (MERCK) -----) AgHBs

HEVAC B -----) AgHBs

**= Recombinant – levure**

ENGERIX (SKB) -----) Ag HBs non glycosylé

= **Recombinant – cellules de mammifères**

GENEHAC (AVANTIS) -----) AgHBc S + M glycosylé et non glycosylé

HEPAGEN – 3 (UK) -----) Ag HS +M + glycosylé et non glycosylé

**Protection vaccinale contre l'hépatite B**

Anticorps neutralisant > 10m UI / ml

Immunité cellulaire

L'ajout de la protéine M pré S permet une protection plus précoce.

**Impact de la vaccination anti hépatite B :**

- Diminution des cas d'hépatites aiguës
- Diminution de la prévalence d'AgHBs dans le sérum.
- Diminution de la proportion de morts attribuables aux cirrhoses et CHC.

**Thérapies pour les infections chroniques B**

**DIMINUTION DE LA CHARGE  
VIRALE**

**INDUCTION D'UNE REPOSE  
IMMUNITAIRE CELLULAIRE  
SPECIFIQUES**

**ANTIVIRAUX :**

**LES IMMUNOTHERAPIES**

- IFN
- Analogues nucléosidiques/Tidiques  
Lamivudine, adefovir,  
Entecavir
- Vaccins génétiques ou protéiques
- Injection de cytokines (IL-12, IFN  
gamma)

Limites : mutants de résistance

- Les réponses T spécifiques pourraient être activées ou rappelées par une stimulation antigénique appropriée.
- Le vaccin actuellement disponible au CHU Constantine est un vaccin recombinant Ag HBs en levure, SHANVAC B, INDIA (SANOFI – AVENTIS filiale ?)