



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



ARTICLE EMC

Vaccination[☆]

D. Floret^{a,*,b}

^a Université Claude-Bernard Lyon 1, 43, boulevard du 11-Novembre-1918, 69100 Villeurbanne, France

^b 45, rue des Essarts, 69500 Bron, France

MOTS CLÉS

Vaccination ;
Vaccins ;
Politique vaccinale ;
Santé publique ;
Maladies infectieuses

Résumé La vaccination est l'action de santé publique la plus efficace qui a permis de faire disparaître ou de réduire très fortement l'incidence des maladies infectieuses. Elle est cependant menacée par l'hésitation vaccinale déclenchée et entretenue par des polémiques sur ses effets indésirables, pour la plupart non scientifiquement confirmés. Elle procure une protection individuelle mais aussi collective par immunité de groupe. Il existe deux types de vaccins : vivants atténués et inactivés préparés à partir de germes inactivés ou de fractions du pathogène identifiés comme responsables de la réaction immune. À l'antigène sont ajoutés des conservateurs, des résidus et des adjuvants qui renforcent la réponse immune et s'avèrent indispensables pour l'efficacité de la plupart des vaccins sous-unitaires. L'aluminium est l'adjuvant le plus utilisé et n'est pas remis en cause en l'absence de démonstration des effets adverses qui lui sont attribués par quelques-uns. Certains vaccins ne protègent que contre une maladie. Le développement des vaccins combinés permet de simplifier la vaccination des enfants en réduisant le nombre d'injections. Les vaccins peuvent entraîner des effets indésirables au point d'injection ou généraux (fièvre, malaise, etc.). La quasi-totalité des effets indésirables graves attribués aux vaccins n'a pas été confirmée par les études scientifiques. Les contre-indications sont rares : vaccins vivants chez les immunodéprimés et les femmes enceintes, allergie à un des composants du vaccin. Cet article décrit l'épidémiologie des maladies à prévention vaccinale, le calendrier vaccinal français en population générale et dans des situations particulières, notamment pour les prématurés, les femmes enceintes, les immunodéprimés et les voyageurs et fait le point sur l'évolution récente de la politique vaccinale en France.

© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

[☆] Grâce au partenariat mis en place en 2010 entre le Journal de Pédiatrie et de Puériculture et l'EMC, les articles de cette rubrique sont issus des traités EMC. Celui-ci porte la mention suivante : D. Floret. Vaccination – EMC – Pédiatrie/Maladies infectieuses – 2020 [Article 4-195-A-10]. Nous remercions l'auteur qui a accepté que son texte, publié initialement dans les traités EMC, puisse être repris ici.

* Correspondance.

Adresse e-mail : daniel.floret@univ-lyon1.fr

<https://doi.org/10.1016/j.jpp.2020.12.007>
0987-7983/© 2020 Publié par Elsevier Masson SAS.

Introduction

La vaccination est probablement l'action de santé publique la plus efficace. À l'exception de l'assainissement des eaux, aucune modalité d'intervention – y compris les antibiotiques – n'a eu autant d'impact sur la réduction de la mortalité et la croissance de la population [1]. Une étude réalisée par le Center for Disease Control and Prevention (CDC) américain a évalué l'impact économique du programme de vaccination appliqué à la cohorte d'enfants américains nés en 2009 : la vaccination a évité 42 000 décès, 20 millions de cas de maladies, et permis d'économiser 13,5 milliards de dollars de coûts directs et 68,8 milliards de dollars de coûts sociétaux [2].

Pourtant, la vaccination est actuellement en difficulté en France comme dans la plupart des pays industrialisés, en Europe notamment. Du côté des médecins, on observe, comme le révèle une enquête récente de la Direction de la recherche, des études, de l'évaluation et des statistiques (Drees) [3], une montée de « l'hésitation vaccinale », même si, en définitive, la quasi-totalité des médecins généralistes reste favorable à la vaccination en général et si la grande majorité d'entre eux fait confiance aux sources officielles. Le grand public est déstabilisé par les campagnes antivaccinales issues d'une minorité de personnes à qui l'Internet et les réseaux sociaux ont conféré une capacité de nuisance jusque-là inédite. La réponse des pouvoirs publics à ces attaques reste pour le moment insuffisante, voire absente. Il en résulte une menace d'abaissement des couvertures vaccinales et à terme la réapparition des maladies disparues. Cette constatation a amené les autorités de santé et le législateur à rendre obligatoires les 11 vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal pour les nourrissons au cours des deux premières années de vie. Certaines vaccinations contre la grippe, le papillomavirus et le méningocoque C sont particulièrement en grande difficulté.

Généralités

Historique [4]

La variole apparaît comme le moteur du développement de la vaccination. Cette maladie redoutable existe dès l'Antiquité, ce dont témoignent les momies égyptiennes. La variolisation est pratiquée en Inde dès le XI^e siècle après avoir remarqué que l'inoculation par la peau ou par inhalation de produit provenant de pustules de variole entraîne une forme atténuée de la maladie protégeant ultérieurement les sujets de la forme habituelle de la maladie. Progressivement, la pratique de la variolisation s'est répandue le long de la route de la soie, avec une première expérience réalisée à Constantinople en 1701. Elle est importée en Europe par Lady Montagu, épouse de l'ambassadeur d'Angleterre en Turquie. En France, sa pratique est limitée (famille royale), notamment du fait de controverses sur la sécurité. Il est par ailleurs remarqué que des fermiers ayant contracté le cowpox (maladie de la vache) semblent protégés contre la variole. En 1796, Jenner montre que le matériel provenant de pustules humaines de cowpox (« vaccine », terme venant de *vacca*, vache en latin) injecté à un autre humain reproduit la maladie. Celle-ci pro-

tège ultérieurement contre la variole. On passe ainsi de la variolisation à la vaccination.

Pasteur, en 1879, travaillant sur le choléra des poules, parvient à montrer que la bactérie responsable (*Pasteurella multocida*) exposée à l'air pendant un jour perd sa virulence mais que son administration protège l'animal contre la maladie. Il applique cette technique de l'atténuation au bacille du charbon animal (1877), puis au virus de la rage, vaccinant notamment avec succès le jeune Joseph Meister en 1885.

La découverte des toxines bactériennes et leur modification par la chaleur (Roux, Behring, Kitasato, Ramon) aboutissant aux anatoxines ouvrent la voie à la production de vaccins contre la diphtérie (1923) et le tétanos (1927). Ultérieurement vont être utilisés des produits bactériens comme antigènes : les polysaccharides (pneumocoque, méningocoque, *Haemophilus influenzae*), des protéines (vaccin coquelucheux acellulaire). Les techniques de conjugaison ont par la suite permis d'améliorer considérablement l'efficacité des vaccins polysaccharidiques.

La mise au point de techniques de culture des virus sur milieu cellulaire (Enders, Robbins, Weller) va permettre d'obtenir des virus modifiés ayant perdu leur virulence et conservé leurs propriétés immunologiques. L'amélioration des techniques de génie génétique donne lieu à la production de vaccins contre le méningocoque B, le papillomavirus, le rotavirus.

Principe de vaccination

La survenue d'une maladie infectieuse a pour conséquence, dans la plupart des cas, après guérison, l'installation d'un état réfractaire qui fait qu'un nouveau contact avec l'agent infectieux n'est suivi d'aucune maladie. Ce premier contact avec le germe active le système immunitaire et permet la mise en place de mécanismes de défense qui peuvent être gardés en mémoire pour une protection au long cours. On sait maintenant que les microbes possèdent des composants qui peuvent intervenir dans leur virulence mais qui sont surtout responsables de l'activation du système immunitaire en vue de la mise en place d'une protection ultérieure.

Le principe de la vaccination consiste à identifier et isoler ces composants – les antigènes – et à les inoculer à un individu sain afin de provoquer les réactions immunitaires qui surviennent lors de la maladie naturelle. Au final, la personne se trouve protégée comme si elle avait présenté l'infection, tout en ayant fait l'économie de la maladie.

La protection conférée par les vaccins fait appel à deux types d'immunité : humorale (anticorps) et cellulaire (lymphocytes T). La mise en jeu préférentielle de l'un ou l'autre dépend du type de vaccins (l'immunité cellulaire est plutôt activée par les vaccins vivants viraux et l'immunité humorale par les vaccins inactivés, notamment bactériens). Ces deux types d'immunité coopèrent, notamment pour la mise en place de la mémoire immunitaire permettant une protection au long cours.

L'antigène inoculé [5,6] est capté par un macrophage qui devient une cellule présentatrice d'antigène (CPA) et est reconnu par un lymphocyte T auxiliaire, lequel va activer les lymphocytes B. Ceux-ci se transforment en plasmocytes produisant les anticorps qui, en se fixant sur les cellules infectées, vont permettre leur phagocytose. Quelques lym-

phocytes B se transforment en lymphocytes B mémoire qui vont garder la mémoire de l'antigène.

Parallèlement, les lymphocytes T auxiliaires vont activer les lymphocytes « tueurs » (*killers*) qui se multiplient et se différencient soit en cellules tueuses se fixant sur les cellules infectées pour favoriser leur phagocytose, soit en cellules T mémoire.

Lors d'un contact ultérieur avec le germe pathogène, les cellules mémoire reconnaissent très rapidement ces antigènes. Les lymphocytes B mémoire se transforment en plasmocytes et produisent de grandes quantités d'anticorps, alors que les lymphocytes T mémoire se transforment en cellules tueuses, ceci permettant un contrôle très rapide de l'infection. Les rappels vaccinaux, nécessaires pour certains vaccins du fait de la baisse progressive des taux d'anticorps avec le temps, agissent par le même mécanisme.

Protection individuelle et protection collective

Les vaccins protègent la personne vaccinée avec un taux de protection qui dépend de l'efficacité du vaccin. La vaccination peut également protéger les personnes non vaccinées par ce qu'on dénomme l'immunité de groupe. Il existe deux types de vaccins.

Vaccins égoïstes

Les vaccins dits « égoïstes » ne protègent que les personnes vaccinées. C'est le cas du vaccin tétanique : le réservoir du germe est tellurique et il n'existe pas de transmission interhumaine de la maladie. C'est également le fait de la vaccination par le bacille de Calmette et Guérin (BCG) qui protège les nourrissons contre les formes graves de tuberculose alors que ce sont les adultes qui propagent la maladie.

Vaccins altruistes

Les vaccins altruistes peuvent aussi protéger les personnes non vaccinées. Ces vaccins protègent contre des maladies à transmission interhumaine et agissent :

- soit en réduisant la circulation du germe donc la « chance » de le rencontrer. Dans ce cas, la couverture vaccinale doit atteindre ce que l'on appelle le seuil d'immunité de groupe, variable en fonction de la contagiosité de la maladie (apprécié par le R0). Par exemple, l'élimination de la rougeole nécessite que 95 % de la population soit immunisée ;
- soit en réduisant la transmission par l'élimination des germes de portage : c'est le cas des vaccins conjugués contre le pneumocoque ou le méningocoque.

Classification des vaccins

Il existe deux grandes catégories de vaccins [7].

Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués contiennent des pathogènes vivants qui ont été atténués par diverses méthodes.

La source est le plus souvent constituée des germes humains atténués par passage sur des milieux de culture successifs : c'est le cas des vaccins contre la rougeole, la

rubéole, les oreillons, la varicelle, le zona, la fièvre jaune, et du vaccin antipoliomyélitique oral.

D'autres vaccins sont préparés à partir de souches pathogènes pour l'animal et proches des souches humaines : c'est le cas du BCG, vaccin bactérien vivant préparé avec une souche atténuée de *Mycobacterium bovis* responsable de la tuberculose bovine. C'est également le cas d'un des vaccins contre le rotavirus obtenu à partir de souches de virus bovins, ainsi que du vaccin contre la variole préparé à partir du virus de la vaccine.

D'autres vaccins sont préparés par des procédés de recombinaison génétique consistant en l'échange de matériel génétique entre deux types de virus, la résultante étant un virus qui perd son caractère pathogène tout en conservant ses propriétés immunologiques. C'est le cas du vaccin grippal atténué et d'un des vaccins contre le rotavirus. D'autres vaccins utilisent des virus vecteurs non pathogènes dont on modifie le génome en y incorporant les gènes codant des composants antigéniques du virus à combattre. C'est par exemple le cas du vaccin contre la dengue qui utilise comme vecteur le virus vaccinal de la fièvre jaune.

Ces vaccins vivants atténués présentent l'avantage de reproduire une réaction proche de celle engendrée par la maladie naturelle, d'où une efficacité importante et de durée prolongée avec un nombre réduit de doses. En revanche, ils peuvent créer des problèmes infectieux chez des personnes immunodéprimées et un risque théorique chez la femme enceinte.

Vaccins inertes

Les vaccins inertes ne contiennent aucun matériel vivant. Ils sont préparés selon trois modalités.

Vaccins à germes entiers

Les vaccins à germes entiers contiennent la bactérie ou le virus entier mais inactivé par un procédé chimique ou physique. Il s'agit des vaccins contre l'hépatite A, du vaccin injectable contre la poliomyélite, la rage, l'encéphalite à tiques et l'encéphalite japonaise, ainsi que des premiers vaccins coquelucheux (encore utilisés dans les pays du tiers-monde). Bien que très immunogènes, ces vaccins nécessitent habituellement des injections multiples et des rappels pour entretenir l'immunité. Ils ne présentent aucun risque infectieux, y compris chez l'immunodéprimé, mais peuvent s'avérer très réactogènes, notamment au point d'injection, ce qui a fait chercher des solutions alternatives, particulièrement pour le vaccin coquelucheux. Les vaccins grippaux inactivés à germes entiers entrent également dans cette catégorie, ceux-ci étant secondairement fractionnés pour augmenter l'immunogénicité.

Vaccins sous-unitaires

Les vaccins sous-unitaires utilisent la fraction du pathogène qui a été identifiée comme responsable de la réaction immune. Cet antigène purifié est produit soit par extraction, soit par génie génétique. Ces vaccins sont bien tolérés mais nécessitent habituellement l'adjonction d'un adjuvant pour être efficaces. On en distingue plusieurs catégories.

Anatoxines

Certains germes exercent leur activité pathogène par la production d'une toxine qui diffuse par le sang dans les tissus

où elle exerce son effet. Ces toxines, outre leur effet pathogène, sont des antigènes puissants. En les modifiant par des procédés chimiques ou physiques, on obtient des anatoxines qui perdent leur pouvoir pathogène tout en conservant leurs propriétés immunitaires. Ainsi sont préparés les vaccins contre la diphtérie et le tétanos.

Vaccins sous-unitaires protéiques et pseudoparticules virales

Ils sont constitués par les protéines cibles de la réponse immune. C'est le cas des vaccins coquelucheux acellulaires qui contiennent les antigènes purifiés de *Bordetella pertussis* (toxine pertussique, pertactine, hémagglutinine filamenteuse [FHA], fimbriae). Entrent également dans cette catégorie les vaccins contre le choléra, le méningocoque B (contenant des protéines de la capsule du méningocoque produites par génie génétique) et les papillomavirus qui contiennent des pseudoparticules virales produites par génie génétique. Les vaccins contre l'hépatite B comportent les antigènes de surface du virus (HBs), actuellement produits par génie génétique.

Vaccins polysaccharidiques

Conjugués et non conjugués, ils sont dirigés contre les sucres d'enveloppe ou de la capsule d'*H. influenzae* b (Hib), des pneumocoques, des méningocoques et de *Salmonella typhi*.

Vaccins non conjugués

Les vaccins (méningocoque A + C®, Pneumovax®, Typhim VI®) qui empruntent la voie de l'immunité humorale sont peu immunogènes et peu actifs chez l'enfant de moins de 2 ans. Le vaccin méningococcique A + C n'est plus disponible.

Vaccins conjugués

Le processus de conjugaison consiste à fixer ces sucres sur une protéine porteuse (protéine de la toxine diphtérique ou tétanique), l'ensemble antigène-protéine porteuse empruntant la voie de l'immunité cellulaire, beaucoup plus efficace et mature dès les premiers mois de la vie. Entrent dans cette catégorie les vaccins contre Hib ainsi que les vaccins pneumococques conjugués, méningococques C conjugués et méningococques conjugués quadrivalents A, C, Y, W.

Composition des vaccins : adjuvants, conservateurs et résidus

L'antigène représente la partie active du vaccin, celle qui produit la réaction immune à l'origine de la protection. Les vaccins contiennent en outre beaucoup d'autres composants [8] précisés dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP). Certains sont volontairement ajoutés au vaccin pour en augmenter l'efficacité (adjuvants) ou permettre leur conservation ou leur stabilité (sucres, acides aminés, albumine, gélatine). D'autres sont des résidus de fabrication utilisés pour l'inactivation des virus, des bactéries ou des toxines, comme le formaldéhyde. La production d'antigènes viraux nécessite généralement la mise en culture du virus sur milieu cellulaire avec addition d'antibiotiques (habituellement des aminosides) pour éviter la contamination par des bactéries extérieures. Ces produits persistent à l'état de traces dans les vaccins. Les virus grippaux et de la fièvre jaune sont cultivés sur œuf. Des protéines d'œuf ou de pou-

let sont ainsi présentes à titre de traces résiduelles dans ces vaccins. L'utilisation de la trypsine de porc dans le processus de fabrication des vaccins rotavirus est à l'origine de la présence d'acide désoxyribonucléique (ADN) de circovirus porcins dans ces vaccins [9].

Habituellement, ces additifs et résidus, à l'exception des adjuvants, sont considérés comme inactifs et inoffensifs, d'autant qu'ils sont présents en quantité infime. Toutefois, ils peuvent être responsables d'allergie, voire de réactions anaphylactiques. C'est en particulier le cas des protéines d'œuf et potentiellement des aminosides. Certains de ces produits ont fait l'objet de polémiques qui méritent un développement particulier.

Thiomersal

Le thiomersal est de l'éthylmercure (sel soluble) ajouté aux vaccins pour ses propriétés de conservateur et d'antiseptique. La neurotoxicité connue du méthylmercure (sel insoluble) a fait s'interroger sur l'innocuité du mercure dans les vaccins, déclenchant aux États-Unis une polémique sur les vaccins en contenant, accusés de provoquer l'autisme [10]. Plusieurs études ont innocenté le thiomersal qui a cependant été retiré des vaccins, à l'exception des vaccins multidoses (où ce produit peut être utile) habituellement non utilisés en France.

Formaldéhyde

Le formaldéhyde fait également l'objet de polémiques du fait de sa classification comme probable carcinogène humain ainsi que de son effet irritant lors d'une exposition chronique par voie respiratoire. Le formaldéhyde est naturellement présent dans le corps humain comme la résultante de divers processus biochimiques. Sa concentration dans le sang est sans commune mesure avec les quantités infimes contenues dans les vaccins [8].

Adjuvants

Le développement des adjuvants de l'immunité associés aux vaccins a été justifié par la nécessité d'amplifier la réponse immunitaire spécifique à des vaccins sous-unitaires ou inactivés incapables d'induire seuls une immunité protectrice efficace et de longue durée. En revanche, l'adjonction d'adjuvants n'est pas nécessaire pour les vaccins vivants atténués, les antigènes viraux de ces vaccins ayant conservé des molécules (*pathogen-associated molecular patterns* [PAMP]) essentielles à l'établissement de la réponse immune alors que celles-ci sont altérées ou détruites au cours des procédures d'inactivation des vaccins sous-unitaires ou protéiques [11, 12]. La plupart des vaccins inactivés possèdent donc un adjuvant, à l'exception des vaccins grippaux inactivés, des vaccins rabiques, des vaccins méningococques quadrivalents A, C, Y, W, du vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent, du vaccin conjugué monovalent contre *H. influenzae*, des vaccins typhoïdiques et du vaccin contre le choléra, alors que les vaccins vivants atténués en sont tous dépourvus.

Aluminium

Les adjuvants à base de sels d'aluminium sont utilisés depuis les années 1920 : il s'agit de précipités d'hydroxyde ou phosphate d'aluminium sur lesquels sont adsorbés des antigènes

vaccinaux [13]. La composition particulière de ces composés favorise le dépôt prolongé des antigènes vaccinaux dans les tissus lymphoïdes et leur internalisation par les cellules présentatrices d'antigène. De ce fait, ils permettent de prolonger la persistance de l'antigène au site d'injection et dans les tissus lymphoïdes de drainage. Ils ont ainsi une forte capacité à induire des taux élevés et durables d'anticorps spécifiques par leur propriété de stimulation des lymphocytes T auxiliaires activateurs de lymphocytes B mémoire et des plasmocytes. Les experts en vaccinologie estiment, avec une utilisation très large et un recul de près d'un siècle ainsi que de très nombreuses données de tolérance, que les sels d'aluminium sont l'adjuvant de choix pour augmenter l'efficacité des vaccins dirigés contre des pathogènes requérant des taux importants d'anticorps.

La polémique relative à l'aluminium des vaccins est née à la suite des travaux d'une équipe de chercheurs français qui ont estimé avoir décrit en 1998 une nouvelle maladie appelée myofasciite à macrophages [14] chez des patients adultes présentant une association de symptômes musculosquelettiques mal définis et de signes généraux (asthénie, fièvre). La biopsie musculaire pratiquée dans le deltoïde du bras non dominant de ces patients a révélé la présence de lésions anatomiques inhabituelles que les auteurs ont dénommée « myofasciite à macrophages » (MFM). L'hypothèse rapidement avancée a été que les granulomes observés dans les muscles étaient liés à la présence d'aluminium (fait connu depuis 1982 [13]), et le lien a été fait avec la persistance anormale dans le muscle de l'aluminium des vaccins. Les vaccins incriminés sont essentiellement ceux de l'hépatite B largement utilisés chez l'adulte, en France, au milieu des années 1990. Dans une étape ultérieure, ces chercheurs ont estimé que le tableau clinique de la myofasciite à macrophages comportait des troubles cognitifs qu'ils ont attribués à la migration et au dépôt dans le cerveau des particules d'aluminium qui persistent dans les muscles. La quasi-totalité des cas répertoriés de myofasciite à macrophages provient de France, et la plupart d'entre eux ont été diagnostiqués par la même équipe. Par ailleurs, les cas rapportés chez les enfants sont très rares, bien que ceux-ci soient les plus exposés à l'aluminium des vaccins.

La problématique de la sécurité de l'aluminium des vaccins a fait l'objet de nombreux rapports en France (aucun autre pays n'ayant émis de doutes à ce sujet), notamment par l'Académie nationale de médecine [15], le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) [13] et plus récemment l'Académie nationale de pharmacie [16] qui concluent tous dans le même sens : si la présence de granulomes contenant de l'aluminium dans les muscles n'est pas discutable, il n'existe aucun lien scientifiquement démontré entre cette présence et l'existence d'une maladie quelconque. Tous concluent que les données scientifiques disponibles à ce jour ne permettent pas de remettre en cause la sécurité des vaccins contenant de l'aluminium, au regard de leur balance bénéfice/risque.

Alternatives aux adjuvants à base de sels d'aluminium

D'autres adjuvants ont été utilisés par le passé. En outre, les adjuvants à base d'aluminium présentent certaines limitations. Ils n'augmentent pas suffisamment la production

d'anticorps dirigés contre de petits peptides ou certains vaccins, d'où la nécessité d'utiliser de nouveaux adjuvants.

Phosphate de calcium

Il a été employé dans les années 1970 dans un vaccin français (contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche) et abandonné par choix industriel. Les données anciennes et contradictoires concernant cet adjuvant ne permettent pas de conclure ni à une meilleure tolérance ni à une efficacité supérieure [13].

Adjuvants phospholipidiques

Ils cherchent à activer de façon plus complète les lymphocytes T. Plusieurs adjuvants appartenant à cette famille sont employés dans des vaccins commercialisés [13]. L'ASO4 adsorbé sur hydroxyde d'aluminium est utilisé comme adjuvant du vaccin papillomavirus divalent (Cervarix®) ainsi que d'un vaccin contre l'hépatite B destiné aux insuffisants rénaux (Fendrix®). L'ASO3 a été employé comme adjuvant pour un des vaccins grippaux (Pandemrix®) utilisé durant la pandémie à virus A(H1N1) de 2009. Un autre adjuvant de la même famille, le MF59, est utilisé dans un vaccin grippal saisonnier réservé aux personnes âgées (Gripguard®, non commercialisé en France) et également dans un autre vaccin pandémique (Focetria®). L'ASO1 est l'adjuvant utilisé dans les vaccins en développement contre le paludisme et dans un vaccin inactivé contre le zona.

Fabrication, contrôle et conservation des vaccins

Le vaccin est un produit complexe qui n'est pas défini chimiquement en raison de la nature biologique du matériel [17]. La production de l'antigène nécessite des étapes successives de culture, de purification, d'inactivation. Divers produits adjuvants, stabilisants, conservateurs y sont ensuite ajoutés pour l'obtention d'un produit fini. Certains vaccins dits « combinés » contiennent plusieurs antigènes produits séparément puis mélangés. Le vaccin est alors conditionné, puis expédié aux lieux de vente ou d'utilisation dans le respect de la chaîne du froid (les vaccins devant être conservés à une température comprise entre +2 et +8°C).

Le vaccin s'adresse à des personnes saines, ce qui génère des exigences de qualité et de sécurité. Parmi les médicaments, le vaccin est le produit qui bénéficie de la surveillance la plus rigoureuse. Des contrôles interviennent à chaque étape de la production, ce qui explique qu'un cycle de production dure plusieurs mois. L'agrément d'une nouvelle unité de production nécessite plusieurs années. La libération de chaque lot est soumise à un contrôle, effectué par les autorités réglementaires (en France : l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [ANSM]). Le contrôle porte sur l'activité, les caractéristiques physicochimiques, la stabilité, la toxicité spécifique, la sécurité microbiologique, etc. [18].

Ces éléments expliquent en partie la survenue, malheureusement de plus en plus fréquente, de ruptures d'approvisionnement de la part d'une industrie mondialisée qui travaille à flux tendu. La non-conformité de lots de vaccins rejetés au contrôle (éventualité non rare) met des mois à être compensée à cause de la longueur des cycles de production. Un accident dans une usine de production

(exemple : inondation) peut ainsi perturber la production pour de longs mois, voire plusieurs années. Une augmentation imprévue de la demande, comme ce fut récemment le cas pour les vaccins coquelucheux (beaucoup d'États ayant ajouté des doses supplémentaires de vaccin coquelucheux dans leur calendrier vaccinal), déséquilibre le marché pendant plusieurs années. Les difficultés de production, voire la décision d'arrêt de la part d'un des rares producteurs mondiaux de vaccins (comme ce fut le cas pour le BCG SSI®) créent une pénurie durable et difficilement gérable, et ce à l'échelon mondial.

La conservation des vaccins nécessite le strict respect de la chaîne du froid. La durée de validité du vaccin est précisée sur chaque emballage. Elle est déterminée par la durée maximale pour laquelle il a été établi que le vaccin gardait sa pleine efficacité.

Une rupture de la chaîne du froid est susceptible d'altérer gravement l'efficacité du produit dans des délais variables selon le type du vaccin, les vaccins vivants atténués étant les plus sensibles. L'Organisation mondiale de la santé (OMS) a édité des normes pour la stabilité de chaque vaccin, notamment lorsqu'ils sont laissés à température ambiante [19].

Développement des vaccins : de l'autorisation de mise sur le marché au remboursement

Développement clinique des vaccins

Si les concepts des nouveaux vaccins et les études pré-cliniques (pharmacologie, toxicologie, effets sur l'animal) sont souvent issus de centres de recherche académiques, le développement clinique (essentiellement pour des raisons financières) est habituellement le fait de l'industrie pharmaceutique. Les règles en vigueur pour le développement des essais cliniques sont celles qui s'appliquent à tous les médicaments. L'ensemble des essais cliniques et pré-cliniques constituant le dossier du vaccin est soumis pour analyse, en Europe, à l'Agence européenne du médicament (EMA) qui regroupe toutes les agences nationales des États membres de l'Union européenne (dont l'ANSM). Trois types de procédure existent ; dans la forme la plus habituelle, dite « centralisée », les experts constituant le Comité des médicaments à usage humain (CHMP) examinent de manière indépendante le dossier. Un avis positif permet l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) délivrée par la Commission européenne. Cette AMM est octroyée sur la base d'un rapport bénéfice/risque positif à l'échelon individuel. Cette AMM s'impose à tous les pays membres où le vaccin peut dès lors être commercialisé.

Étape de la recommandation

Elle découle d'une évaluation bénéfice/risque du vaccin à l'échelon collectif, c'est-à-dire de l'intérêt en santé publique de l'introduction de cette vaccination. De 2007 à 2016, cette mission a été assurée par le HCSP et en son sein par le Comité technique des vaccinations (CTV), structure d'expertise en matière de vaccination [20]. Constitué d'experts indépendants représentant l'ensemble des spécialités intéressées par les problèmes de vaccination, le CTV élaborait des recommandations sur la base des données d'efficacité et de tolérance du vaccin à partir d'essais

cliniques ayant permis l'octroi de l'AMM. Il s'appuyait sur les données épidémiologiques concernant la maladie à prévenir (incidence, taux d'hospitalisation, mortalité et séquelles) en France et à l'étranger. Il pouvait également avoir recours à des études médicoéconomiques. Il tenait compte des recommandations internationales (OMS). En définitive, l'avis concernait la recommandation ou non du vaccin, éventuellement son obligation, son ciblage en population générale ou sur les populations à risque, l'âge de la vaccination, le nombre de doses, la périodicité des rappels éventuels, la nécessité d'un suivi épidémiologique de l'impact de la vaccination ou d'une vaccinovigilance renforcée, notamment en cas d'alerte sur un effet indésirable.

Depuis mars 2017, cette mission d'expertise vaccinale est confiée à la Commission technique des vaccinations rattachée à la Haute Autorité de santé (HAS) [21].

Étape du remboursement

Cette étape implique la Commission de la transparence (CT) de la HAS qui évalue le service médical rendu (SMR) du vaccin et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) par rapport aux autres moyens de prévention existants. Cette évaluation permet de proposer le remboursement ou non du vaccin et son niveau (habituellement 65 %).

Évaluation médicoéconomique

Parallèlement, la Commission d'évaluation économique et de santé publique (CEESP) de la HAS évalue l'efficacité du vaccin et estime l'impact budgétaire de la nouvelle recommandation.

Prix

L'établissement du prix du vaccin est la prérogative d'une commission interministérielle, le Comité économique des produits de santé (CEPS), qui négocie avec la (les) firme(s) concernée(s).

Décision finale

La décision finale revient au ministre chargé de la Santé : inscription du vaccin au calendrier vaccinal, publication au *Journal officiel* de l'inscription du vaccin sur la liste des médicaments remboursables par l'Assurance maladie, taux de remboursement, prix du vaccin.

La Fig. 1 [21] résume l'ensemble de la procédure de décision depuis le transfert du CTV à la HAS.

Prise en charge financière des vaccins

Le coût de la vaccination pour l'Assurance maladie était de 320 millions d'euros en 2011 [22]. Bien qu'en augmentation, ce budget ne représente qu'environ un millième des dépenses de l'Assurance maladie. Les vaccins inscrits au calendrier vaccinal et administrés dans le milieu libéral sont habituellement remboursés à 65 % par l'Assurance maladie (le vaccin contre le zona faisant exception avec un remboursement à 30 %), les complémentaires santé prenant habituellement en charge la différence. Deux vaccins sont pris en charge à 100 % par l'Assurance maladie : le vaccin rougeole-oreillons-rubéole (jusqu'à 18 ans) et les vaccins contre la grippe saisonnière (chez les personnes faisant

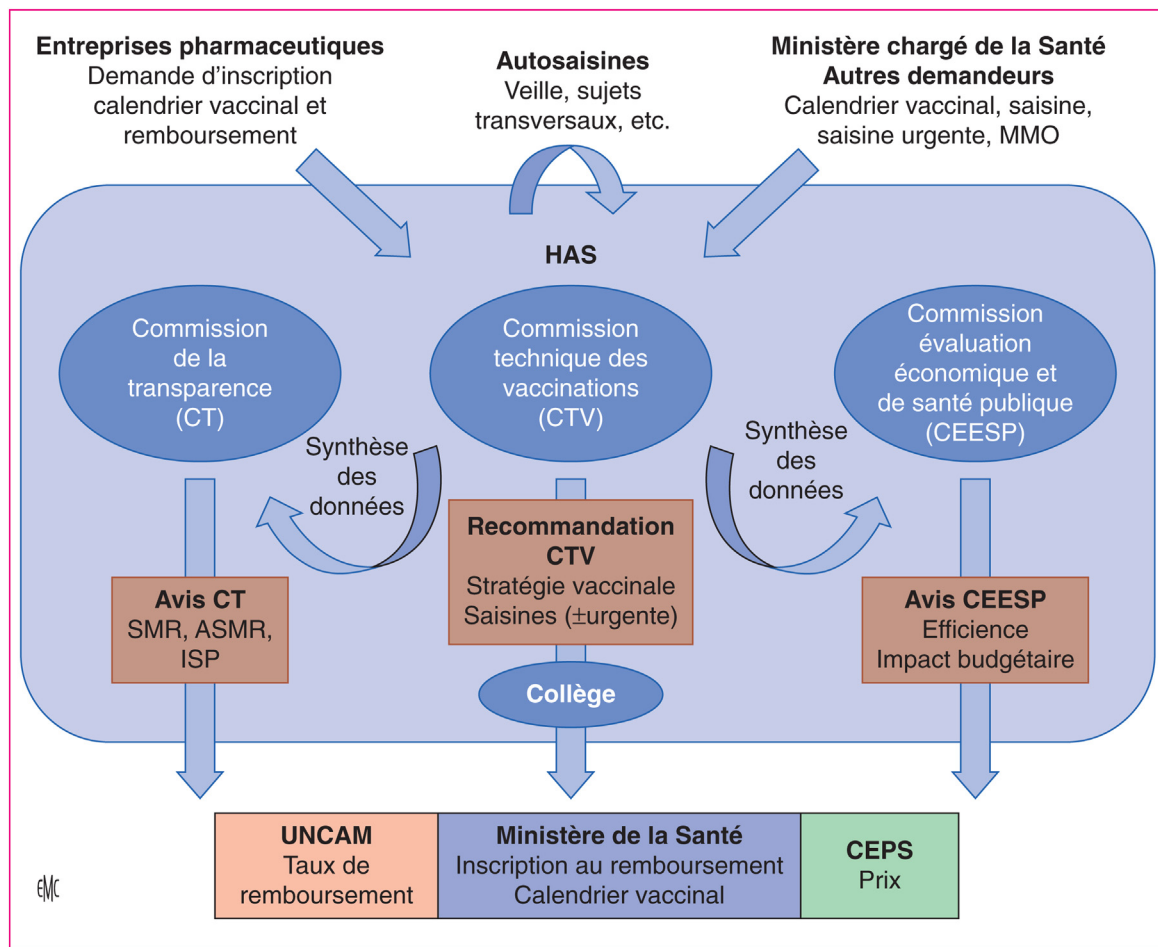


Figure 1. Procédure d'établissement des recommandations vaccinales et d'évaluation des vaccins par la Haute Autorité de santé (HAS) (d'après [22]). MMO : mentions minimales obligatoires ; SMR : service médical rendu ; ASMR : amélioration du service médical rendu ; ISP : intérêt de santé publique ; CEPS : Comité économique des produits de santé ; UNCAM : Union nationale des caisses d'Assurance maladie.

l'objet de recommandations). La vaccination peut être gratuite lors des campagnes organisées par l'État, par exemple la vaccination contre la grippe A(H1N1) en 2009–2010. Dans les centres publics de vaccination, les vaccins devraient être fournis gratuitement. En fait, à part les centres de protection maternelle et infantile (PMI) qui délivrent habituellement gratuitement les vaccins aux enfants de moins de 6 ans, les prestations de ces centres varient en fonction de leur budget et de la politique de santé publique retenue par leur structure de rattachement (département, État, commune, hôpitaux). Les vaccins non recommandés (exemple : rotavirus) ne sont pas remboursés, de même que les vaccins des voyageurs. Les vaccins administrés en milieu professionnel sont à la charge de l'employeur.

Vaccins utilisables en France. Vaccins combinés

La Fig. 2, issue du calendrier vaccinal 2020 [23], liste les vaccins utilisables en France et les valences qu'ils contiennent. Le vaccin BCG actuellement disponible est le vaccin BCG AJ Vaccines, équivalent de l'ancien vaccin BCG SSI®. Le vaccin diphtérie–tétanos n'est pas commercialisé mais peut être obtenu auprès de l'ANSM par une procédure

d'autorisation temporaire d'utilisation (ATU) nominative (8e5eb7180df647d420cb2f92f3e82f05). Ce vaccin doit être réservé aux enfants qui présentent une contre-indication documentée à la vaccination antioquelucheuse.

On peut distinguer deux formes de vaccins.

Vaccins non combinés

Les vaccins non-combinés ne comportent qu'un seul antigène et ne protègent que contre une seule maladie.

Vaccins combinés

Les vaccins combinés comportent plusieurs antigènes et protègent soit contre un seul type de maladie, soit contre plusieurs maladies.

Vaccins combinés contre un seul type de maladie

C'est le cas des vaccins grippaux qui contiennent des antigènes A(H1N1), A(H3N2) et un ou deux antigènes B, des vaccins contre le papillomavirus qui contiennent des antigènes de deux (Cervarix®) ou quatre (Gardasil®) ou neuf (Gardasil 9®) papillomavirus, du vaccin Imovax® Polio qui comporte les antigènes des virus poliomyélitiques des types 1, 2 et 3, des vaccins contre le pneumocoque qui contiennent des

D. Floret

Valences vaccinales contenues dans le vaccin	Noms commerciaux des vaccins
BCG (tuberculose)	Vaccin BCG SSI®
Diptérie / tétanos	<i>Vaccin non commercialisé mais disponible sur demande du médecin auprès du fabricant</i>
Diptérie / tétanos / poliomyélite	Revaxis® (valences dTP)
Diptérie / tétanos / coqueluche / poliomyélite	Enfants (valences DTcaP) : InfanrixTetra® / Tétravac-acellulaire® Adolescents et adultes (valences dTcaP) : Boostrixtetra® / Repevax®
Diptérie / tétanos / coqueluche / poliomyélite / <i>Haemophilus influenzae b</i>	InfanrixQuinta® Pentavac®
Diptérie / tétanos / poliomyélite / coqueluche / <i>Haemophilus influenzae b</i> / hépatite B	Infanrix Hexa® Hexyon®
Fièvre jaune	Stamaril®
Grippe saisonnière	Immugrip® / Influvac® / Vaxigrip® Optaflu® (agréé à l'usage des collectivités) Fuarixtetra®
<i>Haemophilus influenzae b</i>	Act-Hib®
Hépatite A	Enfants (12 mois à 15 ans) : Havrix® 720 U / Avaxim® 80 U Adolescents (à partir de 16 ans) : Avaxim® 160 U / Havrix® 1440 U Adultes : Avaxim® 160 U / Havrix® 1440 U / Vaqta® 50 U
Hépatite B	Enfants : Engerix® B10 µg / HBVaxpro® 5 µg Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : Engerix® B20 µg, HBVaxpro® 10 µg
Hépatite A et hépatite B	Enfants (entre 1 et 15 ans) : Twinrix® Enfant Adolescents et adultes (à partir de 16 ans) : Twinrix® Adulte
Leptospirose	Spirolept®
Méningocoque A, C, Y, W	À partir de l'âge de 6 semaines : Nimenrix® (conjugué) À partir de l'âge de 2 ans : Menveo® (conjugué)
Méningocoque C	Menjugate® / Neisvac® (vaccins conjugué)
Méningocoque B	Bexsero®
Papillomavirus humains (HPV)	Cervarix® (vaccin bivalent) Gardasil® (vaccin quadrivalent) Gardasil9® (vaccin nonavalent)
Pneumocoque	Prevenar 13® (conjugué) Pneumo 23® (non conjugué)
Poliomyélite	Imovax Polio®
Rage	Vaccin rabique Pasteur® Rabipur®
Rougeole	Rouvax®
Rougeole / oreillons / rubéole	M-M-RVaxPro® Priorix®
Tétanos	Vaccin tétanique Pasteur®
Typhoïde (fièvre)	Typhim Vi® Typherix®
Typhoïde et hépatite A	Tyavax®
Varicelle	Varilrix® Varivax®
Zona	Zostavax®

Figure 2. Vaccins commercialisés en France (d'après [23]).

antigènes de 13 sérotypes (Prevenar 13[®]) ou 23 sérotypes (Pneumovax[®]) de pneumocoques.

Vaccins combinés contre plusieurs maladies

Il s'agit de :

- vaccin trivalent diphtérie–tétanos–polio (dTP ou Revaxis[®]). Ce vaccin contient des doses réduites d'antigène diphtérique et tétanique et n'est pas adapté à la vaccination des nourrissons ;
- vaccins quadrivalents diphtérie–tétanos–coquelucheux acellulaire–polio pour lesquels il existe des formes :
 - « pédiatriques » DTCaP : InfanrixTetra[®] et Tetravac-acellulaire[®],
 - « adultes », contenant des doses réduites d'antigène diphtérique, tétanique et coquelucheux, et adaptées uniquement aux rappels de l'enfant, de l'adolescent et de l'adulte : BoostrixTetra[®] et Repevax[®] ;
- vaccins pentavalents qui protègent en plus contre les infections invasives à Hib (DTCaPHib) : InfanrixQuinta[®] et Pentavac[®] ;
- vaccins hexavalents contenant en plus la valence hépatite B (DTCaPHib-HB) : Infanrix Hexa[®] et Hexyon[®] et Vaxelis[®] ;
- vaccin protégeant contre l'hépatite A et l'hépatite B : Twinrix[®] ;
- vaccins contre la rougeole, la rubéole et les oreillons : M-M-RVaxPro[®] et Priorix[®] ;
- vaccin contre la typhoïde et l'hépatite A : Tyavax[®].

Le mélange de deux vaccins dans la même seringue/ampoule n'est pas une opération simple car pouvant entraîner des interférences susceptibles de réduire la réponse immune sur une ou plusieurs valences. Une majoration des effets secondaires peut potentiellement être observée. En pratique, l'AMM pour un vaccin combiné n'est délivrée qu'après démonstration par les essais cliniques d'une réponse immune sur chacune des valences du vaccin combiné non inférieure à la réponse obtenue avec chacune des valences administrée seule. La seconde exigence est l'absence de majoration des effets indésirables.

En revanche, la « saturation du système immunitaire » alléguée par les antivaccinaux ne peut être retenue : en effet, malgré l'augmentation considérable de vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal et du fait de la purification des vaccins, un enfant reçoit beaucoup moins d'antigènes qu'il y a 50 ans. Ainsi, le vaccin coquelucheux germe entier contenait environ 3000 antigènes, alors que les vaccins coquelucheux acellulaires n'en contiennent que deux à quatre [24]. En outre, le système immunitaire répond quotidiennement à des stimulations sans commune mesure avec celle produite par un vaccin, fût-il hexavalent, et si dix vaccins étaient administrés simultanément, seul 1/1000^e des lymphocytes B du système immunitaire serait utilisé [24]. Ces vaccins combinés ont été développés pour favoriser l'application des recommandations vaccinales et représentent un progrès considérable en permettant de réduire le nombre d'injections chez les nourrissons et les enfants.

Interchangeabilité des vaccins

L'interchangeabilité entre deux ou plusieurs vaccins de même nature ne peut être affirmée que lorsque des études l'ont démontrée, ce qui figure alors dans le RCP des vaccins.

Malheureusement, dans nombre de cas, ces études n'ont pas été réalisées. On considère généralement que les vaccins contre l'hépatite A, l'hépatite B ou contre la rougeole, la rubéole et les oreillons sont interchangeableables. En revanche, les différents vaccins contre le papillomavirus (Cervarix[®], Gardasil[®], Gardasil[®] 9) ne le sont pas.

Coadministrations

Il n'existe pas de limite (autre que l'acceptabilité) au nombre de vaccins administrés lors d'une même séance. Ces vaccins, s'ils sont injectables, ne doivent pas être mélangés mais administrés dans des points différents du corps, en pratique à des points espacés d'au moins 2,5 cm. Toutefois, la coadministration de certains vaccins peut générer des interférences au niveau de la réponse immune. C'est par exemple le cas du vaccin pneumococcique non conjugué 23-valent qui réduit l'immunogénicité du vaccin Zostavax[®] contre le zona [25]. Toutefois, il a été montré que la coadministration des deux vaccins n'était pas à l'origine d'échecs vaccinaux, de sorte qu'il n'y a plus de recommandation de ménager un intervalle de quatre semaines entre l'administration des deux vaccins. Ces interférences potentielles sont signalées dans le RCP des vaccins.

Intervalle entre l'administration de deux vaccins

Aucun délai n'est habituellement nécessaire entre l'administration de deux vaccins différents. Les seules exceptions concernent les vaccins vivants viraux injectables (rougeole–oreillons–rubéole [ROR], varicelle, fièvre jaune) pour lesquels un délai d'un mois doit être ménagé entre l'administration de deux vaccins [7]. Cette recommandation ne repose pas sur des bases scientifiques solides. Le BCG, qui est un vaccin vivant bactérien, n'est pas concerné.

Délai entre deux doses du même vaccin. Retard vaccinal

Les vaccins administrés aux nourrissons, tels que les vaccins pentavalents, hexavalents, les vaccins pneumococques conjugués, comportent des schémas de primovaccination à plusieurs doses dont l'objectif est d'activer les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes B des centres germinatifs permettant la production d'anticorps, puis de réaliser en 3 à 6 mois la maturation d'affinité des anticorps et surtout d'induire une mémoire immunitaire. Les schémas vaccinaux ont été évalués au cours d'essais cliniques, en sachant que plus l'enfant est jeune et plus le nombre de doses nécessaires à l'activation du système immunitaire est élevé. Le délai minimal entre deux doses de primovaccination est de quatre semaines. En revanche, l'espacement des doses améliore la réponse immune et peut permettre de réduire le nombre de doses nécessaires en primovaccination. Ainsi, le schéma vaccinal de primovaccination du nourrisson pour les vaccins penta- ou hexavalents a pu être ramené de trois doses (à 2 mois, 3 mois et 4 mois) à deux doses (à 2 mois et 4 mois) en 2013 [26]. L'injection de rappel a pour effet d'activer la mémoire immunitaire garante d'une protection à long terme. L'intervalle minimal admis entre la dernière injection de primovaccination et le rappel est de cinq mois. Il est de six mois pour les vaccins hexavalents [27]. Pour les

vaccins polysaccharidiques conjugués (Hib, méningocoque C, pneumocoque), l'âge du rappel doit tenir compte de la maturation du système immunitaire qui devient optimale aux alentours de 11 à 12 mois pour l'induction d'une immunité mémoire.

Si les délais recommandés entre l'administration de deux doses du même vaccin ne peuvent être raccourcis au risque d'une réponse immune insuffisante, l'allongement de ces délais ne pose en matière d'efficacité vaccinale aucun problème (si ce n'est de retarder la protection). Ainsi, lorsqu'un programme de vaccination a été interrompu, il n'est jamais nécessaire de tout recommencer car chaque dose reçue compte. Il convient simplement de reprendre le programme là où il s'est interrompu en complétant les doses manquantes [7]. Le calendrier vaccinal 2020 [23] précise les règles de rattrapage vaccinal et les modalités à adopter chez les personnes de statut vaccinal inconnu ou incomplet. Le calendrier précise également les règles à observer pour le rattrapage vaccinal des migrants primoarrivants. Lorsque le statut vaccinal est inconnu (cas fréquent), le rattrapage pourra, lorsque cela est possible, s'aider de la pratique de sérologies tétanos et hépatite B réalisées 4 à 8 semaines après l'administration d'une dose de vaccin. Certaines vaccinations non inscrites au calendrier vaccinal français peuvent être indiquées dans cette population : c'est le cas de la vaccination hépatite A chez les enfants de 1 à 18 ans non immuns et susceptibles de retourner dans un pays d'endémie, de la varicelle chez les personnes migrantes non immunisées de 12 à 40 ans issues des pays tropicaux ou de l'hépatite B chez des adultes migrants non immunisés et présentant des facteurs de risque d'exposition.

Modes d'administration des vaccins

Les vaccins ne doivent jamais être administrés par voie endovasculaire.

Voie intramusculaire

La plupart des vaccins doivent être injectés par voie intramusculaire. Le lieu préférentiel d'administration est le deltoïde, sauf chez le nourrisson où le lieu d'injection préférentiel est le quadriceps à la face externe de la cuisse. L'injection dans la fesse doit être proscrite du fait du risque de lésion du nerf sciatique et de la présence de graisse qui peut entraver la réponse immune.

Voie sous-cutanée

Certains vaccins sont administrés par voie sous-cutanée : il s'agit des vaccins viraux vivants atténués contre la fièvre jaune, la rougeole, la rubéole et les oreillons, la varicelle et le zona. Les vaccins grippaux inactivés peuvent également être administrés par voie sous-cutanée profonde. La voie sous-cutanée est souvent présentée comme la voie préférentielle à utiliser chez les patients présentant un risque hémorragique et notamment ceux soumis à un traitement anticoagulant ou antiagrégant plaquettaire. Beaucoup d'experts recommandent plutôt dans ces circonstances l'utilisation d'aiguilles très fines et une injection dans le deltoïde suivie d'une compression prolongée. En effet, en dehors des cas où la réponse immune suite à une injection sous-cutanée a été étudiée (et mentionnée dans le RCP du

vaccin), l'efficacité suite à une administration sous-cutanée ne peut être garantie.

Voie intradermique

Le vaccin BCG doit être strictement injecté par voie intradermique.

Vaccins non injectables

Il existe également des vaccins non injectables. Outre l'absence de piqûre, ces vaccins ont l'avantage d'agir sur l'immunité des muqueuses et de provoquer ainsi une réaction immunitaire proche de celle déclenchée par la maladie.

Vaccin vivant contre la poliomyélite

Il existe un vaccin vivant contre la poliomyélite administré par voie orale. Ce vaccin est encore utilisé dans les pays du tiers-monde mais a été remplacé dans les pays industrialisés par un vaccin inactivé car il peut être responsable de cas de poliomyélite paralytique chez les petits nourrissons.

Vaccins rotavirus

Les vaccins contre les gastro-entérites à rotavirus (actuellement disponibles mais non recommandés en France) sont également administrés par voie orale.

Vaccin vivant grippal atténué

Il existe également un vaccin vivant grippal atténué administrable par voie nasale et utilisable chez les enfants de 2 à 18 ans. Ce vaccin n'est pas disponible en France.

Vaccins injectables et douleur

Les vaccins injectables posent le problème de la douleur, essentiellement chez les nourrissons. L'utilisation des patchs Emla® ne fait pas l'objet de recommandations officielles, notamment de l'OMS [28]. Cette anesthésie de la peau n'agit pas sur la douleur provoquée par l'injection du produit vaccinal dans le muscle ou sous la peau, ce qui représente l'essentiel de la douleur. L'utilisation de petits moyens, telle la réassurance ou la prise d'une boisson sucrée, semble suffisante dans la plupart des cas.

Effets indésirables et contre-indications des vaccins

Parmi les médicaments, les vaccins sont les produits qui bénéficient de la surveillance la plus rigoureuse. Ceci se justifie par le fait que les vaccins sont administrés à des personnes en bonne santé, chez qui la survenue d'effets indésirables graves est peu acceptable. Parmi les effets indésirables, on distingue les effets indésirables graves (causant la mort ou une menace vitale, une incapacité permanente, une hospitalisation ou une malformation congénitale) et les effets indésirables inattendus (qui ne correspondent pas aux informations contenues dans le RCP du produit). Ces deux catégories d'effets indésirables doivent être systématiquement déclarées.

Modalités de surveillance des effets indésirables des vaccins : vaccinovigilance

Le développement de tout vaccin comporte une phase préclinique avec des études de toxicité, des études chez

l'animal et des études de sécurité virale (pour les vaccins vivants). Les essais cliniques sur les vaccins comportent systématiquement un recueil des effets indésirables, et la tolérance est un des critères clés pour l'octroi de l'AMM. Toutefois, les essais cliniques portent nécessairement sur un nombre de sujets limité, de sorte qu'une surveillance complémentaire de la tolérance est nécessaire en situation réelle d'utilisation du vaccin. En Europe, la mise en place d'un programme de vaccination utilisant un nouveau vaccin comporte de manière systématique un plan de gestion des risques (PGR), exigence de l'EMA. L'objectif de cette vaccinovigilance renforcée est de repérer des effets indésirables rares qui n'ont pu être mis en évidence dans les essais cliniques à effectif limité. Ce PGR européen est décliné dans chaque État membre qui peut le renforcer. Ainsi, en France, le programme de vaccination contre le papillomavirus s'est accompagné de la mise en place d'une étude spécifique centrée sur les maladies auto-immunes. Au plan national, la vaccinovigilance est de la responsabilité de l'ANSM qui collecte les déclarations d'effets indésirables adressées aux centres régionaux de pharmacovigilance (CRPV). Les firmes collectent également des déclarations d'effets indésirables qu'elles font remonter à l'ANSM et à l'EMA qui les publient annuellement sous forme de *periodic safety update reports* (PSUR). La déclaration des effets indésirables aux CRPV est de la responsabilité des professionnels de santé (y compris des pharmaciens). Depuis la nouvelle loi sur le médicament, les patients peuvent également faire cette déclaration. Les professionnels de santé et les patients sont désormais incités à déclarer tout effet indésirable médicamenteux.

Effets indésirables des vaccins : le vrai et le faux

Comme tout médicament, les vaccins créent des effets indésirables [29].

Effets indésirables fréquents et bénins

Les plus fréquents sont transitoires et bénins : ils siègent le plus souvent au point d'injection et comportent douleur, inflammation, rougeur, tuméfaction parfois importante [30]. Le BCG peut entraîner des escarres au point d'injection ou des abcès ganglionnaires à distance. Les vaccins peuvent également être responsables d'effets systémiques : fièvre (pouvant entraîner des convulsions chez l'enfant), malaise général, céphalées, insomnie, etc. L'anaphylaxie après vaccination est une complication exceptionnelle [31] mais potentiellement mortelle.

Effets indésirables spécifiques à certains vaccins

Certains effets indésirables sont spécifiques à certains vaccins : par exemple les vaccins coquelucheux [29] sont responsables du « syndrome du cri persistant » (l'enfant devient subitement inconsolable pendant plusieurs heures) ou du « syndrome hypotonie–hyporéactivité » (l'enfant reste amorphe pendant plusieurs heures ou jours). Les vaccins contre la rougeole et contre la rubéole peuvent provoquer de manière très rare un purpura thrombopénique [32]. La vaccination contre la grippe entraîne une augmentation faible du risque de survenue de syndrome de Guillain–Barré (1 cas pour 1 million de vaccinés [33]). La vaccination grippale pandémique avec le vaccin Pandemrix® a entraîné, dans certains pays, une augmentation du risque

de survenue de narcolepsie [34]. Certains vaccins anciens ont pu être responsables d'effets indésirables graves : ce fut le cas du vaccin contre la variole ou d'anciens vaccins contre la rage à l'origine d'encéphalites. Le vaccin polio vivant oral peut créer des cas de poliomyélite paralytique.

Effets indésirables graves attribués aux vaccins sans preuve ou à tort

Beaucoup d'effets secondaires graves attribués aux vaccins le sont sans preuve ou à tort. Tout ce qui survient dans les suites d'une vaccination n'est pas nécessairement lié au vaccin. Les effets indésirables graves déclarés après vaccination doivent faire l'objet d'une étude d'imputabilité comparant le risque de survenue de telle maladie chez les personnes vaccinées et chez les personnes de caractéristiques comparables mais non vaccinées. Aux États-Unis, l'Institute of Medicine procède à des analyses à partir de revues systématiques de la littérature des liens de causalité entre les vaccins et les effets indésirables qui leur ont été attribués [35]. Dans certains cas, les études ne permettent pas de conclure, en raison essentiellement des petits effectifs. C'est le cas par exemple du risque d'encéphalite aiguë après vaccination contre la rougeole (risque plausible car il s'agit d'un vaccin vivant, et le virus de la rougeole est responsable d'encéphalites) : le risque n'apparaît pas plus élevé chez les vaccinés que dans la population générale. Toute stimulation immunitaire peut provoquer un syndrome de Guillain–Barré. Le lien entre ce syndrome et la vaccination est souvent évoqué [36]. Dans la plupart des cas (à l'exception de la vaccination grippale et peut-être du vaccin Gardasil® [37]), les études ne permettent pas de conclure à une augmentation statistiquement significative du risque.

Certains effets indésirables graves attribués aux vaccins ont fait et continuent à faire l'objet de polémiques, alors que de nombreuses études ont démontré l'absence de lien entre le vaccin et les maladies alléguées. Ceci concerne en particulier le lien entre maladies démyélinisantes – sclérose en plaques (SEP) en particulier – et vaccination contre l'hépatite B. La polémique est née en France, dans les années 1990, après la notification de cas de SEP chez des adultes jeunes après vaccination [38], alors qu'entre 1995 et 1997 près de 20 millions de personnes, essentiellement des adultes et hors recommandations, avaient été vaccinés contre l'hépatite B, à l'âge où se révèle la maladie. Depuis, de nombreuses études (à l'exception de deux d'entre elles, entachées de biais méthodologiques) ont infirmé le lien entre la vaccination contre l'hépatite B et les maladies démyélinisantes du système nerveux central, ce que confirment une méta-analyse [39] et une étude récente [40] suggérant que toute vaccination (y compris celle de l'hépatite B) pourrait favoriser le passage d'une forme asymptomatique à une phase symptomatique de la maladie mais n'est pas responsable de la SEP. En effet, dans la grande étude de cohorte de la Kaiser Permanente, un excès de déclaration d'hépatite B est observé (par rapport aux non-vaccinés) un mois après l'administration d'un vaccin, alors qu'à trois ans aucune différence n'est observée.

Une autre polémique, née en Angleterre, concerne l'association entre la vaccination par le vaccin ROR et l'autisme, suite à une publication de Wakefield en 1998 [41]. Depuis, de nombreuses études réalisées dans plusieurs pays ont toutes infirmé le lien entre cette vaccination et

l'autisme [42]. En outre, il a été démontré que l'auteur avait des conflits d'intérêts dissimulés et que sa publication dans la revue *The Lancet* était frauduleuse, les données concernant les patients ayant été modifiées.

La mort subite inattendue du nourrisson survient à l'âge où les nourrissons reçoivent de nombreux vaccins. Aucun lien de causalité n'a pu être établi entre cet événement dramatique et une vaccination [43].

La vaccination contre le papillomavirus a également fait, en France principalement, l'objet de nombreuses allégations d'effets indésirables graves et notamment de maladies auto-immunes. Plusieurs études de cohorte ont été mises en place en même temps que les programmes de vaccination contre les infections par papillomavirus humains (HPV) afin de répondre aux allégations prévisibles d'effets indésirables liés à cette vaccination. Ainsi, une étude effectuée entre 2006 et 2010 en Suède et au Danemark n'a pas montré de différence de risque en matière d'affections neurologiques et d'accidents thromboemboliques entre personnes vaccinées et non-vaccinées [44]. Aux États-Unis, une étude de cohorte n'a pas montré de différence d'incidence de maladies auto-immunes et en particulier de SEP entre vaccinées et non-vaccinées [45]. L'étude réalisée à partir de la cohorte de la Kaiser Permanente en Californie [40] ainsi qu'une étude de cohorte en Suède et Danemark sur près de 4 millions de participantes [46] confirment l'absence de lien entre vaccination HPV et maladies démyélinisantes. Enfin, l'étude observationnelle mise en place en France par l'ANSM et l'Assurance maladie entre 2008 et 2012 confirme l'absence de lien entre vaccination HPV et 12 maladies auto-immunes, dont la SEP. Cette étude montre une augmentation très faible, bien que statistiquement significative, du risque de maladies inflammatoires intestinales et surtout une augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré non-observée dans les autres études [37] et qui demande à être confirmée.

Contre-indications des vaccinations

Les contre-indications aux vaccins sont rares. Elles concernent essentiellement les vaccins vivants atténués contre-indiqués chez les personnes immunodéprimées, du fait d'une affection congénitale, d'une maladie acquise (hémapathie) ou d'un traitement immunosuppresseur (corticoïdes, chimiothérapie antinéoplasique, anticorps monoclonaux utilisés contre les maladies inflammatoires chroniques ou les maladies auto-immunes).

Dans cette catégorie, les personnes vivant avec le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) posent un problème particulier. Elles présentent en effet un risque infectieux accru et donc un intérêt particulier à être vaccinées. Ces personnes peuvent recevoir sans risque tous les vaccins inactivés. En revanche, elles ne peuvent recevoir les vaccins vivants atténués que si leur taux de lymphocytes T4 est compatible avec une immunodépression faible ou absente. Le vaccin BCG est définitivement contre-indiqué chez elles.

La vaccination des femmes enceintes (cf. infra) est généralement – à part quelques exceptions – déconseillée. L'administration des vaccins vivants est contre-indiquée.

Une allergie grave, de type anaphylactique, à un des composants du vaccin représente également une contre-indication à l'administration du vaccin ainsi que de tous

ceux qui comportent le même composant. Ainsi, l'allergie grave aux protéines d'œuf est une contre-indication à la vaccination contre la grippe et contre la fièvre jaune. Il convient de souligner que les accidents anaphylactiques liés aux vaccins sont très rares et que la purification des vaccins a beaucoup réduit ce risque. C'est notamment le cas des vaccins contre la grippe qui contiennent des quantités très faibles de résidus de protéines d'œuf, avec un risque infime de survenue d'accidents anaphylactiques chez les sujets allergiques [47–49]. De même, l'administration des vaccins contre la rougeole (cultivés sur embryon de poulet) n'est plus contre-indiquée chez les personnes allergiques aux protéines d'œuf.

Enfin, il peut exister des contre-indications temporaires à l'administration de vaccins, telle une maladie aiguë fébrile (ce qui n'est pas le cas d'un simple rhume ou d'une infection virale bénigne). Un eczéma évolutif est également une contre-indication temporaire à la vaccination par le BCG.

Maladies à prévention vaccinale

Vaccinations pratiquées en France

Les vaccinations pratiquées en France peuvent être classées selon trois rubriques.

Vaccinations obligatoires en population générale

En dehors de la Guyane où la vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire en population générale, trois vaccinations faisaient l'objet d'une obligation légale [50] : il s'agissait de la diphtérie, du tétanos et de la poliomyélite. Ce qui était obligatoire, c'était la primovaccination avant l'âge de 1 mois et uniquement pour la poliomyélite, les rappels de 6 ans et de 11–13 ans. Tous les autres vaccins figurant au calendrier vaccinal étaient recommandés.

Cette dualité avait une origine historique : les obligations vaccinales avaient été mises en place en 1938 (diphtérie), 1940 (tétanos) et 1964 (poliomyélite), à une période où ces maladies (graves) étaient à l'origine d'un nombre important de cas et de décès. Aucun des très nombreux vaccins introduits au calendrier vaccinal par la suite n'avait été rendu obligatoire, la philosophie des autorités de santé étant que la vaccination devait être librement consentie.

Les paradoxes de cette situation avaient été largement soulignés notamment par le HCSP [22]. Avoir deux niveaux de recommandation entre des vaccins qui protègent contre des maladies devenues très rares et des vaccins qui protègent contre des maladies tout aussi graves et beaucoup plus présentes n'apparaissait pas comme très pertinent et dévalorisait les vaccins « seulement recommandés ». L'utilisation de vaccins combinés, associant des valences obligatoires et non obligatoires, rendait peu lisible la politique vaccinale. Avoir trois vaccins obligatoires légitimait certaines familles à exiger que leurs enfants ne reçoivent que ceux-ci, bien qu'il n'existe plus de préparation aisément accessible ne contenant que ces trois vaccins. Alors que la France faisait figure d'exception parmi les pays industrialisés (seule l'Italie avait maintenu des obligations du même ordre), ce sujet a fait l'objet d'une consulta-

tion large et d'un débat national. En définitive, l'article L. 311-2 du Code de la Santé publique a été modifié par la loi du 30 décembre 2017 (<http://www.legifrance.gouv.fr/affichCode.do?idSectionTA=LEGISCTA000006171171&cidTexte=LEGITEXT000006072665>) et rend obligatoires les vaccinations contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, les infections à Hib, l'hépatite B, le pneumocoque, la rougeole, la rubéole et les oreillons, les infections invasives à méningocoque C. Ces vaccinations deviennent obligatoires pour les nourrissons nés à partir du 1^{er} janvier 2018. Cette loi abroge les dispositions antérieures et notamment l'obligation des rappels polio à 6 ans et 11–13 ans. Elle précise par ailleurs que les personnes titulaires de l'autorité parentale ou qui assurent la tutelle des mineurs sont tenues personnellement responsables de l'exécution de l'obligation. La preuve que cette obligation a été exécutée doit être fournie, selon des modalités définies par décret, pour l'admission ou le maintien dans toute école, garderie, colonie de vacances ou autre collectivité d'enfants. Ce décret du 25 janvier 2018 (<http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000036543886&categorieLien=id>) précise que les vaccinations obligatoires sont réalisées dans les 18 premiers mois de l'enfant selon les âges fixés par le calendrier vaccinal. L'admission en collectivité est subordonnée à la présentation de tout document attestant du respect de l'obligation. Lorsqu'une ou plusieurs des vaccinations obligatoires font défaut, l'enfant est provisoirement admis et son maintien en collectivité est conditionné par la réalisation des vaccinations faisant défaut dans les trois mois suivant cette admission provisoire. Les vaccinations n'ayant pu être administrées dans ce délai sont poursuivies selon le calendrier vaccinal.

Ainsi, le contrôle de l'application de l'obligation vaccinale repose sur les collectivités. Le non-respect de l'obligation n'est assorti d'aucune sanction pénale ou financière.

À retenir

Vaccinations obligatoires en population générale

- Diphtérie
- Tétanos
- Poliomyélite
- Coqueluche
- Hib
- Rougeole
- Rubéole
- Oreillons
- Hépatite B
- Pneumocoque conjugué
- Méningocoque C conjugué

Vaccinations recommandées en population générale

Désormais, seule la vaccination contre le papillomavirus appartient à cette catégorie.

Vaccinations ciblées

Un certain nombre de vaccinations font l'objet de recommandations ciblées sur des populations à risque.

À retenir

Liste des vaccinations faisant l'objet de recommandations ciblées

- Hépatite A
- Grippe
- Méningocoque non C
- Varicelle
- Zona (personnes âgées de 65 à 74 ans)
- BCG
- Leptospirose
- Rage
- Vaccins des voyageurs (fièvre jaune, encéphalite à tiques, encéphalite japonaise, méningocoque A, C, Y, W)

Maladies faisant l'objet d'une prévention vaccinale en population générale [7]

Diphtérie

La diphtérie a quasiment disparu dans les pays industrialisés. En France, avant la vaccination, plusieurs dizaines de milliers de cas de cette maladie étaient annuellement observés, causant plusieurs centaines de décès. Le dernier cas autochtone a été déclaré en 1989. À l'exception de Mayotte où la maladie continue à circuler, les cas observés depuis ont été des cas importés ou liés à *Corynebacterium ulcerans* chez des adultes exposés à un animal domestique [51]. La surveillance récente de cas mortels de diphtérie chez des enfants espagnols et néerlandais non vaccinés montre que cette maladie peut survenir même dans les pays bien vaccinés. En effet, le germe continue à circuler dans le Sud-Est asiatique et, à un moindre degré, en Amérique du Sud, au Moyen-Orient et en Afrique (notamment à Madagascar). La vaste épidémie de diphtérie dans l'ex-URSS des années 1990 [52] montre que la maladie peut réapparaître en cas de chute de la couverture vaccinale. La poursuite de la vaccination est donc indispensable.

Tétanos

Le tétanos n'a pas disparu en France malgré la généralisation de la vaccination. Avant celle-ci, plusieurs centaines de cas et de décès étaient observés annuellement. Entre 2005–2016, 108 cas ont été notifiés en France, dont 77 femmes, 75 % des cas âgés de 70 ans et plus. Entre 2012 et 2016, trois cas de tétanos sont survenus chez des enfants âgés de 3 à 8 ans non vaccinés [53]. Cette maladie dont le réservoir est tellurique ne peut être éradiquée, ce qui impose la poursuite de la vaccination.

Poliomyélite

La poliomyélite était endémique en France et des épidémies de poliomyélite paralytique ont été observées, notamment dans les années 1950. Aucun cas autochtone n'a été observé

en France depuis 1990, et le dernier cas importé a été observé en 1995. La poliomyélite fait l'objet d'un programme OMS d'éradication mais, au cours de la dernière année [54], une circulation active de virus polio a encore été observée en Afghanistan, au Pakistan et au Nigeria. En outre certains pays du tiers-monde, à couverture vaccinale insuffisante, observent la survenue de cas de poliomyélite paralytique liés à des virus dérivés des virus vaccinaux (ces pays utilisant le vaccin polio vivant oral). Le risque de réintroduction de la maladie justifie la poursuite de la vaccination.

Coqueluche

La coqueluche persiste en France en dépit d'un taux de couverture vaccinale élevé. Avant la vaccination, plusieurs milliers de cas étaient annuellement déclarés, causant plusieurs centaines de décès. Actuellement, cette affection touche les petits nourrissons trop jeunes pour être protégés par leur immunité et les adolescents et adultes ayant perdu leur immunité, souvent à l'origine de la contamination des nourrissons. Entre 1996 et 2012, 2227 cas pédiatriques confirmés ont été notifiés chez des nourrissons de moins de 6 mois, parmi lesquels 67,7 % survenus avant 3 mois. Près de 20 % d'entre eux ont fait un séjour en réanimation pour forme grave. Un à dix enfants décèdent chaque année de coqueluche, la plupart âgés de moins de 3 mois [55]. La poursuite de la vaccination est là encore indispensable, avec la nécessité de mieux protéger les petits nourrissons par la vaccination de l'entourage (stratégie du *cocooning*).

Infections à *Haemophilus influenzae* b

L'incidence des infections à Hib a été réduite de 18 à 0,8/100 000 en trois ans après l'introduction du vaccin en 1992, celle des méningites à Hib chez les enfants de moins de 5 ans a été réduite de 96 %. Avant la vaccination, environ 800 cas annuels de méningite à Hib étaient observés. Entre 1999 et 2014, 37 cas de méningites à Hib ont été identifiés par le Centre national de référence chez des enfants de moins de 5 ans, tous survenus chez des enfants non à jour de leur vaccination [56]. Le germe continue cependant à circuler, notamment chez les adultes, et réapparaîtrait chez les enfants si l'immunité de groupe, générée par une couverture vaccinale élevée, était prise en défaut.

Hépatite B

Le virus de l'hépatite B est responsable d'environ 2500 cas annuels d'infection aiguë, au moins 1300 décès par cirrhose et cancer du foie, et 280 000 personnes en France sont des porteurs chroniques [7]. L'hépatite B, qui est essentiellement une maladie sexuellement transmissible, atteint surtout les adultes jeunes, mais le risque d'infection débute à l'adolescence à l'occasion des premières expériences sexuelles, à un âge où il est difficile de vacciner. La vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez tous les nourrissons. En outre, il existe pour cette vaccination des recommandations de rattrapage chez l'enfant, l'adolescent et chez les adultes à risque, ainsi que des obligations vaccinales pour les professionnels de santé. La vaccination des nourrissons se justifie par un risque élevé de passage à la chronicité en cas d'infection, par la très bonne efficacité

du vaccin administré à cet âge, procurant une prévention de longue durée – probablement à vie – et sa bonne tolérance, ainsi que par la plus grande facilité à vacciner à cet âge. Les nouveau-nés de mères porteuses chroniques du virus de l'hépatite B doivent être vaccinés dès la naissance, avec une administration concomitante d'immunoglobulines spécifiques.

Infections à pneumocoque

Le pneumocoque est le principal agent des infections bactériennes invasives de l'enfant, notamment des méningites de la première année de vie. Un second pic d'incidence est observé chez les personnes âgées. Par ailleurs, certaines conditions pathologiques comme la drépanocytose, l'asplénie, l'immunodépression, notamment les infections à VIH, constituent des facteurs de risque d'infection invasive à pneumocoque chez les adultes. La vaccination des nourrissons depuis 2003, puis l'introduction du vaccin conjugué 13-valent en 2010 ont réduit en 2015 de 39 % par rapport à la période 2008–2009 [56] l'incidence des infections invasives à pneumocoque tous âges confondus. Cette réduction profite aux nourrissons (–33 %) et aux enfants de 2–4 ans (–53 %), de 5–14 ans (–62 %), mais aussi grâce à l'immunité de groupe aux adolescents et adultes (–43 %), y compris les personnes âgées (–38 % chez les personnes de plus de 64 ans).

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque est obligatoire pour tous les nourrissons. Il existe également des recommandations vaccinales spécifiques pour les enfants, adolescents et adultes à risque.

Infections invasives à méningocoque de sérogroupe C

Les infections invasives à méningocoque de sérogroupe C sont essentiellement constituées par les méningites et les septicémies qui ont représenté entre 82 et 145 cas annuels entre 2010 et 2015 [57]. L'incidence a régulièrement augmenté, malgré l'introduction de la vaccination en 2010 dont la couverture est insuffisante [57], notamment chez les nourrissons de moins de 1 an qui sont les plus affectés ainsi que chez les adultes de plus de 25 ans.

Initialement, la vaccination contre le méningocoque de sérogroupe C a été recommandée pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois. Afin d'obtenir une immunité de groupe qui protège les nourrissons de moins de 1 an, la recommandation vaccinale est étendue aux enfants, adolescents et adultes jeunes, jusqu'à 24 ans révolus, les porteurs de méningocoque se trouvant le plus souvent dans cette dernière tranche d'âge. L'échec de cette stratégie avec l'augmentation des cas d'infections invasives à méningocoque de sérogroupe C chez les nourrissons a conduit à ajouter une dose de vaccin à l'âge de 5 mois [57]. La vaccination est désormais obligatoire et comporte une dose de vaccin Neisvac® (seul vaccin à posséder une AMM pour un schéma à une dose avant 1 an) à l'âge de 5 mois et une dose de rappel à l'âge de 12 mois [23].

Rougeole

La rougeole fait l'objet d'un programme OMS d'élimination dans la région Europe, alors que la maladie reste endémique

dans nombre de pays. En 2008 a débuté une flambée épidémique qui s'est poursuivie jusqu'à la fin 2011. Au cours de cette épidémie, plus de 22 000 cas ont été notifiés. Entre 2011 et 2017 la maladie a continué à circuler à bas bruit jusqu'à la survenue en 2018 d'une nouvelle flambée épidémique (2636 cas) qui s'est poursuivie en 2019 (2018 cas) [58]. Au total depuis 2008, ce sont plus de 30 000 cas qui ont été notifiés, générant plus de 7000 hospitalisations dont 1500 pour pneumopathie grave, 43 pour des complications neurologiques (encéphalites/myélites) et 26 décès. Pour l'année 2019, le taux d'incidence le plus élevé est observé chez les nourrissons de moins de 1 an, mais 52 % des cas rapportés concernent des personnes âgées de 15 ans ou plus. Parmi les cas dont le statut vaccinal est connu, 71 % n'ont reçu aucune dose, 15 % ont reçu une dose et 12 % ont reçu deux doses (nombre de dose inconnu pour 2 %) [58].

La vaccination contre la rougeole est obligatoire pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois. Une seconde dose doit être administrée avec un délai d'au moins un mois par rapport à la première, habituellement entre 16 et 18 mois. Le vaccin recommandé comporte également les valences rubéole et oreillons (ROR).

Rubéole

La rubéole fait également l'objet d'un plan OMS d'élimination. En France, seuls étaient surveillés les cas de rubéole pendant la grossesse par un réseau spécifique (Rénarub). Depuis fin 2018, la rubéole est devenue une maladie à déclaration obligatoire. Entre 2001 et 2007, le nombre d'infections rubéoleuses pendant la grossesse a été réduit de 80 %. De 2014 à 2016, le nombre d'infections maternelles restait en dessous de dix par an [59]. Ces données confirment l'existence d'une circulation à bas bruit du virus en France, du fait d'une couverture vaccinale insuffisante. La vaccination contre la rubéole est obligatoire avec le même schéma vaccinal que la rougeole.

Oreillons

Les oreillons étaient, avant la vaccination, la première cause de méningite de l'enfant. Entre 1986 et 2011, l'incidence a été divisée par 100 et l'âge médian s'est déplacé de 5 ans à 16,5 ans. Alors qu'en 2006, 98 % des cas n'étaient pas vaccinés, 69 % l'étaient en 2011 [60]. En 2013, des épisodes de cas groupés sont survenus dans des collectivités d'adultes jeunes dont 73 % étaient vaccinés à deux doses. Outre la couverture vaccinale insuffisante, une durée de protection limitée conférée par le vaccin expose à la survenue de flambées épidémiques. La vaccination contre les oreillons est obligatoire et suit le même schéma vaccinal que celui de la rougeole. Dans une situation de cas groupés en collectivité, une troisième dose de vaccin peut être proposée aux personnes dont la seconde dose date de plus de dix ans [61].

Vaccination recommandée en population générale : infections à papillomavirus

Les infections à HPV sont responsables annuellement d'environ 3000 cas de cancers du col de l'utérus et de 1000 décès, ce qui avait, en association avec le dépistage par frottis, justifié la vaccination de toutes les filles [62]. Toutefois, 25 % des maladies liées à l'HPV concernent les hommes,

même si la protection assurée par la vaccination n'est pas clairement démontrée pour les plus fréquentes (cancers de la sphère ORL). En outre, la vaccination exclusive des filles est stigmatisante et leur fait porter l'exclusive responsabilité de la transmission de l'HPV. La vaccination des garçons permet ainsi une répartition égalitaire de la responsabilité des individus des deux sexes pour réduire le fardeau de la maladie [63]. Cette vaccination est recommandée pour les filles comme pour les garçons entre 11 ans et 14 ans, avec un rattrapage possible jusqu'à l'âge de 19 ans révolus [23]. Toutefois, pour des raisons administratives ainsi que dans la crainte d'une pénurie mondiale de vaccins HPV, la recommandation concernant les garçons ne sera applicable qu'au 1^{er} janvier 2021 [23]. En outre, cette vaccination est recommandée jusqu'à l'âge de 26 ans chez les hommes ayant des relations sexuelles avec d'autres hommes (HSH) et qui présentent un risque majoré de cancer anal lié à l'HPV [63]. La vaccination HPV est également recommandée chez les hommes immunodéprimés [23].

Maladies à prévention vaccinale faisant l'objet de recommandations ciblées

Tuberculose

La tuberculose présente une incidence basse en France, et en baisse depuis des décennies [64]. Cependant, elle reste élevée dans certaines populations à risque et dans certains territoires géographiques. De ce fait, la vaccination par le BCG est désormais ciblée sur les enfants à risque. Il s'agit des enfants dont au moins un des parents est issu de pays de haute incidence de la tuberculose ou qui vont séjourner dans ces pays (Afrique, Asie, Amérique centrale et du Sud, pays de l'Europe de l'Est). Les enfants vivant dans un foyer où une personne est atteinte de tuberculose sont également concernés. Il s'agit enfin des enfants qui vivent en Île-de-France, en Guyane ou à Mayotte. En raison du risque de BCGite généralisée chez les nourrissons porteurs de déficit immunitaire combiné sévère vaccinés à la naissance, la vaccination est désormais recommandée à partir de l'âge de 1 mois [65]. Une seule dose est nécessaire, sans nécessité de test tuberculinique pré-vaccinal avant l'âge de 6 ans. Aucun rappel ni contrôle tuberculinique ultérieur ne sont nécessaires. Cette vaccination est recommandée jusqu'à l'âge de 15 ans.

Grippe

Les virus influenza A et B causent chaque année une épidémie d'importance variable tant en nombre de cas qu'en pourcentage de formes graves et de décès. Le plus souvent d'évolution simple, la grippe peut entraîner des complications et le décès chez des personnes à risque. La stratégie de prévention de la grippe cible, en France, les personnes à risque élevé de grippe grave ou compliquée. Il s'agit des personnes âgées de plus de 65 ans, des femmes enceintes, quel que soit le stade de la grossesse, et des personnes (à partir de l'âge de 6 mois) atteintes de maladies chroniques dont la liste peut être consultée dans le calendrier vaccinal [23]. Pour ces personnes, la vaccination contre la grippe est recommandée annuellement. La vaccination de l'entourage des nourrissons de moins de 6 mois à haut risque de grippe grave (prématurés, dysplasie bronchopul-

monaire, cardiopathie congénitale, déficit immunitaire) est également recommandée ainsi que l'entourage des immunodéprimés.

Hépatite A

L'hépatite A est une maladie virale qui se transmet par voie féco-orale. Le nombre annuel de cas d'hépatite A déclaré en France est en moyenne de 1100 cas, plus de 40 % survenant chez des enfants de moins de 15 ans. Les deux facteurs de risque principaux sont la présence d'un cas d'hépatite A dans l'entourage, essentiellement familial, et la notion d'un séjour hors métropole, particulièrement dans un pays du Maghreb. Enfin, un tiers des cas déclarés appartient à un épisode de cas groupés survenus soit au sein de foyers familiaux, soit dans des populations vivant dans des conditions sanitaires précaires, soit dans des établissements scolaires, soit dans des structures d'accueil pour personnes handicapées, soit dans la communauté [66]. La vaccination est recommandée [23] à partir de l'âge de 1 an chez les voyageurs dans les pays d'endémie. Elle est également recommandée pour les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapée, les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologies hépatobiliaires susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (seule indication faisant actuellement l'objet d'un remboursement), les enfants à partir de l'âge de 1 an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner, et chez les HSH. La vaccination est également recommandée en post-exposition dans un délai de 14 jours suivant la survenue d'un cas en milieu familial. Il existe également des recommandations vaccinales en milieu professionnel. Le schéma vaccinal comporte deux doses espacées de 6 à 12 mois.

Infections invasives à méningocoque non C

Certaines maladies prédisposent les patients à présenter des infections invasives à méningocoque. Il s'agit des personnes aspléniques (notamment drépanocytaires ou splénectomisées), porteuses de déficit en complément ou en properdine, ou recevant un traitement anti-C5. Outre les vaccins monovalents dirigés contre le méningocoque C, il existe des vaccins quadrivalents dirigés contre les sérogroupes A, C, Y, W et un vaccin dirigé contre le méningocoque de séro-groupe B (Bexsero®). Ces vaccins sont recommandés pour les personnes présentant les pathologies citées supra. Deux vaccins quadrivalents sont utilisables : l'un à partir de l'âge de 6 semaines (Nimenrix®), avec un schéma vaccinal à deux doses espacées de deux mois et un rappel à un an et une dose unique à partir de 12 mois ; l'autre (Menveo®) à partir de 2 ans avec un schéma vaccinal à une dose. Ces vaccins sont également indiqués chez des personnes qui ont été en contact avec un cas d'infection invasive à méningocoque A, Y ou W [23]. Le vaccin Bexsero® peut être utilisé à partir de l'âge de 2 mois, avec un schéma vaccinal dépendant de l'âge. Il peut être également employé en situation épidémi-

Infections à pneumocoque

Les infections à pneumocoque affectent les deux âges extrêmes de la vie et les personnes à risque particulier. Deux vaccins sont actuellement disponibles : le vaccin conjugué Prevenar 13® et le vaccin polysidique non conjugué Pneumovax®. La vaccination contre le pneumocoque est recommandée chez tous les nourrissons par le vaccin pneumococcique conjugué Prevenar 13®. Au-delà de 2 ans, il existe des recommandations ciblées sur les personnes à risque, soit parce qu'elles sont immunodéprimées ou aspléniques, soit parce qu'elles présentent une maladie sous-jacente qui les prédispose à la survenue d'une infection invasive à pneumocoque (atteinte respiratoire, cardiaque, rénale, diabète, brèche ostéoméningée), dont la liste peut être consultée dans le calendrier vaccinal [23]. Les enfants à risque âgés de 2 à 5 ans doivent recevoir une dose de vaccin Pneumovax® (ou une dose de vaccin Prevenar 13® suivie d'une dose de vaccin Pneumovax® si non vaccinés auparavant). Au-delà de 5 ans [23,67], les personnes à risque, immunodéprimées ou non, reçoivent un vaccin conjugué Prevenar 13® suivi d'un vaccin Pneumovax®. La protection conférée par le vaccin Pneumovax® cesse après cinq ans, mais il n'existe pas de preuve scientifiquement solide que les revaccinations rétablissent cette protection [67]. Pour l'instant, une seule revaccination est recommandée avec un intervalle minimal de cinq ans entre deux vaccins Pneumovax®.

Varicelle

La varicelle, habituellement bénigne chez les enfants, est plus grave chez les adolescents et les adultes. La vaccination contre la varicelle n'est pas recommandée chez les enfants en France. Cette vaccination fait l'objet de recommandations ciblées [23] dont certaines concernent les enfants et les adolescents. Ainsi, la vaccination contre la varicelle est recommandée chez toutes les personnes (non immunes) vivant en contact d'un immunodéprimé. Cette recommandation concerne les enfants à partir de l'âge de 1 an. La vaccination est également recommandée pour les personnes en attente de greffe d'organe, chez les adolescents de 12 à 18 ans n'ayant pas eu la varicelle antérieurement, chez les femmes non immunes en âge de procréer surtout si elles ont un projet de grossesse, ainsi que chez celles qui viennent d'avoir un enfant. Il existe également des recommandations en milieu professionnel. Le schéma vaccinal comporte l'administration de deux doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 12 semaines, selon le vaccin utilisé.

Zona

Le zona est dû à une réactivation du virus de la varicelle (VZV) qui, après la maladie, persiste à l'état quiescent dans les ganglions nerveux. La maladie survient lorsque l'immunité cellulaire spécifique vis-à-vis du VZV diminue. L'immunité cellulaire spécifique diminue progressivement avec l'âge, ce qui est corrélé avec une augmentation du risque de présenter un zona et de développer des algies post-zostériennes. Le risque de zona dans la population générale [68] est de près de 30 %, il augmente à 50 % chez les personnes âgées de plus de 85 ans. Le taux d'hospitalisation est de 2 à 3 %, mais augmente à 10 % chez les personnes âgées

de plus de 65 ans. Les complications essentielles sont représentées par l'atteinte oculaire (zona ophtalmique) et les algies postzostériennes, qui peuvent persister plusieurs mois ou années et devenant très invalidantes. Elles surviennent dans 6 % des cas avant 65 ans, mais 22 % après 75 ans. La vaccination contre le zona est recommandée chez les personnes âgées de 65 à 74 ans révolus [23]. Le schéma vaccinal comporte une seule dose. La nécessité de rappels n'est pas établie.

Calendrier vaccinal

Le calendrier vaccinal [23] est le recueil officiel des vaccinations obligatoires et recommandées par le ministère de la Santé. Il est mis à jour annuellement et publié par le ministre chargé de la Santé après avis de la HAS. La mise à jour est indispensable pour intégrer les avis émis depuis la parution du dernier calendrier. Cette mise à jour intègre les avancées scientifiques concernant les vaccins. Elle tient également compte du contexte international et notamment des recommandations émises par l'OMS.

Cette modification annuelle – inévitable – est souvent critiquée par les professionnels de santé. En fait, les modifications sont le plus souvent limitées, sauf exception. Ce fut le cas en 2013 où, dans un souci de simplification, le calendrier vaccinal a été profondément modifié.

Le calendrier vaccinal est désormais publié sur le site du ministère de la Santé [23].

Calendrier vaccinal des nourrissons

Pour les enfants nés depuis le 1^{er} janvier 2018, toutes les vaccinations inscrites au calendrier vaccinal sont obligatoires.

Vaccination contre diphtérie, tétanos, coqueluche, polio, infections invasives à Hib et hépatite B

La vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, la polio, les infections invasives à Hib et l'hépatite B doit commencer à l'âge de 2 mois (8 semaines), âge où le système immunitaire est parfaitement à même de répondre aux stimulations immunitaires des vaccins administrés. En outre, la coqueluche, les infections à Hib, les infections invasives à pneumocoque surviennent dès les premiers mois de la vie et ont une gravité particulière à cet âge. Le passage en 2013 d'un schéma vaccinal à trois doses (à 2 mois, 3 mois et 4 mois) à un schéma vaccinal à deux doses (à 2 mois et 4 mois) a été rendu possible par l'espacement des deux doses, délai qui doit être respecté. Le rappel a été avancé à l'âge de 11 mois. Dans le schéma ancien, des cas d'infections invasives à Hib étaient observés après 12 mois, avant le rappel naguère situé à 16–18 mois. L'avancement du rappel à 11 mois permet d'éviter ces cas et de pallier une possible moindre protection liée à la suppression d'une des doses de primovaccination. En pratique, l'utilisation d'un vaccin hexavalent contenant les six valences recommandées est privilégiée. Noter que si la vaccination contre l'hépatite B était refusée, les enfants pouvaient recevoir un vaccin pentavalent, ce qui ne sera plus possible désormais, la vaccination contre l'hépatite B devenant obligatoire.

Vaccination contre les infections invasives à pneumocoque

La vaccination contre les infections invasives à pneumocoque par le vaccin pneumococcique conjugué Prevenar 13[®] est administrée en coadministration avec le vaccin hexavalent et un schéma vaccinal à deux doses (2 mois et 4 mois) et un rappel à 11 mois.

Vaccination contre le méningocoque de séro groupe C

La vaccination contre le méningocoque de séro groupe C a été mise en place en 2010. La stratégie vaccinale choisie ciblait les nourrissons âgés de 1 an avec un élargissement de la recommandation aux enfants, adolescents et adultes jeunes jusqu'à 24 ans révolus, afin de mettre en place une immunité de groupe protégeant les nourrissons de moins de 1 an non ciblés par la vaccination. Devant l'échec de cette stratégie [57], avec notamment une augmentation de l'incidence des infections invasives à méningocoque de séro groupe C chez les petits nourrissons – échec lié à une couverture vaccinale insuffisante dans la population cible –, il a été décidé d'ajouter une dose de vaccin méningococcique conjugué NeisVac-C[®] (seul vaccin possédant une AMM à une dose chez le nourrisson de 4 à 11 mois) à l'âge de 5 mois. Cette recommandation est considérée comme transitoire en attendant qu'une immunité de groupe soit mise en place grâce à une amélioration de la couverture vaccinale.

Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

La vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons est obligatoire pour tous les nourrissons à l'âge de 12 mois, en utilisant un vaccin trivalent ROR. Une seconde dose est administrée entre 16 et 18 mois.

Rappel de vaccination contre le méningocoque de séro groupe C

Le rappel de vaccination contre le méningocoque de séro groupe C est recommandé à l'âge de 12 mois, en coadministration avec la première dose de vaccin ROR. Il devrait être effectué avec le vaccin Neisvac[®] en l'absence de données d'interchangeabilité entre les vaccins méningococciques C monovalents.

Calendrier vaccinal de l'enfant et de l'adolescent

C'est le suivant :

- à l'âge de 6 ans : rappel diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche. L'utilisation d'un vaccin quadrivalent « pédiatrique » DTcAP contenant des concentrations élevées d'antigène diphtérique et coquelucheux est recommandée ;
- à l'âge de 11–13 ans : nouveau rappel diphtérie, tétanos, poliomyélite et coqueluche. Il est recommandé d'utiliser un vaccin quadrivalent « adulte » dTcAP contenant des concentrations réduites en antigène diphtérique et coquelucheux. En revanche, pour les enfants n'ayant

pas reçu de vaccin DTcAP à l'âge de 6 ans, il est recommandé d'utiliser le vaccin DTcAP ;

- à l'âge de 11–14 ans chez les filles et les garçons (à compter du 1^{er} janvier 2021), la vaccination contre le papillomavirus est recommandée. Toute nouvelle vaccination doit être initiée avec le vaccin nonavalent Gardasil® 9, qui protège contre 90 % des souches de papillomavirus oncogènes. Le schéma vaccinal, si la vaccination est initiée entre 11 ans et 14 ans, comporte deux doses (M0–M6, M12) [23]. Il est recommandé qu'une de ces doses soit coadministrée avec le rappel dTcAP.

Calendrier vaccinal des adultes

C'est le suivant :

- à l'âge de 25 ans : rappel contre la diphtérie, le tétanos, la polio et la coqueluche en utilisant un des vaccins tétravalents dTcAP. Le rappel coquelucheux à cet âge a pour but d'immuniser contre la coqueluche les futurs parents (l'âge moyen de la première grossesse se situant aux alentours de 29 ans). Si ce rappel n'a pas été fait à 25 ans, il peut l'être jusqu'à l'âge de 39 ans révolus ;
- les rappels de vaccination contre la diphtérie, le tétanos et la polio sont recommandés à l'âge de 45 et 65 ans en utilisant le vaccin dTP ;
- au-delà de 65 ans, du fait de l'affaiblissement du système immunitaire (immunosénescence), les rappels dTP sont recommandés avec un intervalle de dix ans, soit à 75 ans, 85 ans, 95 ans, etc. ;
- à partir de l'âge de 65 ans, une vaccination annuelle contre la grippe est recommandée ;
- le vaccin contre le zona est recommandé pour les personnes âgées de 65 à 74 ans révolus.

La Fig. 3 représente le calendrier vaccinal simplifié publié par le site vaccination-info-service de Santé publique France [69].

Vaccinations de rattrapage

Lorsque la vaccination n'a pas été administrée à l'âge où elle est normalement recommandée, un rattrapage reste possible.

Vaccination contre la rougeole, la rubéole et les oreillons

Toute personne née après 1980 doit avoir reçu deux doses de vaccin ROR. Il est donc recommandé d'initier ou de compléter la vaccination d'une personne non vaccinée ou n'ayant reçu qu'une dose de vaccin. Le rattrapage des enfants adolescents et adultes jeunes représente un point clé dans l'objectif d'élimination de la rougeole et de la rubéole.

Vaccination contre le méningocoque de séro-groupe C

Au-delà de l'obligation de vacciner tous les nourrissons, la recommandation de vaccination a été étendue jusqu'à l'âge de 24 ans révolus dans le but de créer une immunité de groupe susceptible de protéger les nourrissons de moins de 1 an qu'il avait été choisi de ne pas vacciner. Le rattrapage des enfants, des adolescents et des adultes jeunes est indis-

pensable pour une réduction significative de l'incidence des infections invasives à méningocoque C.

Vaccination contre l'hépatite B

Pour les enfants non vaccinés dans les premiers mois contre l'hépatite B, un rattrapage est possible jusqu'à l'âge de 15 ans révolus. Entre 11 ans et 15 ans, il est possible d'utiliser un schéma simplifié comportant l'administration de deux doses espacées de six mois, à condition d'utiliser le vaccin Engerix® B 20 µg. Ce rattrapage est également important dans la mesure où le risque d'hépatite B devient significatif dès les premières expériences sexuelles, alors que plus de 50 % des adolescents vont aborder cette période de risque sans être protégés. En outre, la vaccination contre l'hépatite B est recommandée chez les adultes à risque. Les circonstances constituant un facteur de risque d'hépatite B chez l'adulte sont listées dans le calendrier vaccinal [23]. Pour ces personnes, le schéma vaccinal comporte trois doses (M0, M1 et M6).

Infections à papillomavirus

Un rattrapage vaccinal jusqu'à l'âge de 19 ans révolus est recommandé pour les jeunes filles et les garçons non vaccinés contre le papillomavirus. Lorsque la vaccination est initiée au-delà de 15 ans, le schéma vaccinal à trois doses M0, M2, M6 doit être utilisé. L'utilisation des vaccins quadrivalents Gardasil® (qui va disparaître fin 2020) et du vaccin divalent Cervarix® devrait être limitée à la finalisation d'une vaccination initiée avec un de ces deux vaccins [23].

Coqueluche : stratégie du cocooning

La coqueluche touche essentiellement les nourrissons de moins de 6 mois, trop jeunes pour être protégés par leur propre vaccination. Dans la plupart des cas, ces nourrissons ont été contaminés par un adulte, et, dans plus de la moitié des cas, par un des parents. La vaccination de l'entourage des petits nourrissons peut permettre d'éviter que ces personnes ne les contaminent : c'est la stratégie du *cocooning*. Elle concerne :

- les adultes ayant un projet parental ;
- au cours de la grossesse, les enfants de la fratrie et le conjoint ainsi que les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois. Ceci peut concerner les grands-parents, les baby-sitters, etc. ;
- en post-partum immédiat, la mère, qu'il conviendrait idéalement de vacciner avant la sortie de la maternité, ainsi que les personnes susceptibles d'être en contact étroit et durable avec le futur nourrisson au cours de ses six premiers mois si la mise à jour de la vaccination n'a pas été faite antérieurement.

Si une personne adulte vaccinée contre la coqueluche se retrouve en situation de *cocooning* plus de dix ans plus tard, un nouveau rappel de vaccination est recommandé. Cette vaccination est effectuée avec un des vaccins quadrivalents dTcAP.

Âge approprié	Vaccinations obligatoires pour les nourrissons										6 ans	11-13 ans	14 ans	25 ans	45 ans	65 ans et+	
	1 mois	2 mois	4 mois	5 mois	11 mois	12 mois	16-18 mois										
BCG																	
Diphtérie-Tétanos-Poliomyélite																	Tous les 10 ans
Coqueluche																	
<i>Haemophilus Influenzae</i> de type b (HIB)																	
Hépatite B																	
Pneumocoque																	
Méningocoque C																	
Rougeole-Oreillons-Rubéole																	
Papillomavirus humain (HPV)																	
Grippe																	Tous les ans
Zona																	

Figure 3. Calendrier vaccinal simplifié 2020 (d'après [69]).

Circonstances particulières

Vaccination des prématurés

Les nourrissons nés prématurés présentent, comparés aux nourrissons nés à terme, un surrisque d'infections bactériennes qui peuvent en outre revêtir une gravité particulière. C'est le cas des infections invasives à pneumocoque et de la coqueluche. Au plan immunologique, bien que les connaissances soient partielles [70], le point important est que la maturation du système immunitaire se fait de manière similaire chez le nouveau-né à terme et chez le prématuré, de sorte que la réponse aux vaccins dépend plus de l'âge chronologique que de l'âge gestationnel. Quoiqu'il en soit, la réponse immunitaire à certains vaccins est significativement moins intense chez le nourrisson né prématuré [71], sans que la signification clinique ne soit clairement définie. Cette constatation a amené le Groupe de pathologie infectieuse pédiatrique de la Société française de pédiatrie à maintenir, pour les nourrissons nés prématurés de 33 semaines ou moins, un schéma de vaccination à trois doses (2 mois, 3 mois et 4 mois) pour la vaccination DTCaPHib-HBs.

Concernant la vaccination contre les infections invasives à pneumocoque, lors du passage du schéma vaccinal initial à trois doses (2 mois, 3 mois et 4 mois) et un rappel à un schéma simplifié à deux doses (2 mois et 4 mois) et un rappel, il a été décidé, compte tenu essentiellement du risque fortement majoré d'infections invasives à pneumocoques chez les prématurés, en conformité avec l'AMM du vaccin, de maintenir le schéma vaccinal initial chez les prématurés. La même question s'est posée en France lors de l'adoption d'un calendrier vaccinal simplifié (2 mois, 4 mois et 11 mois) pour les vaccinations DTCaPHib/hépatite B chez les nourrissons. Les préoccupations théoriques concernaient Hib et la coqueluche. Il n'existe pas de surrisque d'infection à Hib

chez les prématurés. Par ailleurs, la prématurité n'apparaît pas comme un facteur significatif d'échec vaccinal dès lors qu'un rappel de vaccin Hib a été administré aux alentours de l'âge de 1 an [72]. Si le risque de coqueluche et sa gravité apparaissent bien majorés chez les nourrissons prématurés, la quasi-totalité des cas est survenue avant l'âge de la vaccination ou chez des nourrissons en retard de vaccination, de sorte que rien ne prouve que ces cas auraient été prévenus par une dose supplémentaire de vaccin [72]. Ainsi, comme les autres pays ayant adopté un schéma vaccinal simplifié des nourrissons, la France ne recommande pas de calendrier spécifique pour les prématurés, le message important étant que leur vaccination, comme celle des nourrissons nés à terme, doit être débutée dès l'âge de 2 mois [72]. Une dose supplémentaire de vaccin hépatite B a également été maintenue pour les prématurés vaccinés à la naissance en raison d'une infection maternelle [23].

Vaccination des femmes enceintes

Il existe d'une manière générale une certaine réticence à vacciner les femmes pendant la grossesse. Ceci est lié à la crainte que le vaccin ou la réaction au vaccin puisse avoir un effet délétère sur l'issue de la grossesse ou le fœtus.

Vaccins contre-indiqués pendant la grossesse

Il s'agit des vaccins vivants atténués, notamment des vaccins ROR et varicelle, dans la mesure où les virus de la rubéole et de la varicelle peuvent franchir la barrière placentaire et créer de graves malformations chez le fœtus. Ceci n'a jamais été observé avec les virus vaccinaux, en dépit de nombreux cas de vaccination par erreur ou de femmes qui ne se savaient pas enceintes. Les recommandations [23] sont de respecter un délai minimal d'un mois entre l'administration d'un vaccin vivant et l'initiation d'une

grossesse. En revanche, une vaccination intempestive ne justifie aucune investigation particulière, ni bien entendu d'interruption de grossesse. La vaccination contre la fièvre jaune est également contre-indiquée mais, en cas de séjour inévitable dans une zone d'endémie, celle-ci peut être pratiquée.

Vaccinations spécifiquement recommandées durant la grossesse

Certaines vaccinations sont à l'inverse spécifiquement recommandées durant la grossesse :

- la vaccination contre le tétanos est un moyen efficace de prévenir le tétanos néonatal dans les pays du tiers-monde. L'administration de deux doses pendant la grossesse réduit de 94 % la mortalité par tétanos néonatal [73] ;
- la vaccination des femmes enceintes contre la grippe saisonnière quel que soit le stade de la grossesse est recommandée en France [23] et dans la majorité des pays d'Europe. Cette recommandation se justifie par un risque majoré des femmes enceintes d'être hospitalisées, surtout aux deuxième et troisième trimestres pour des complications respiratoires ou cardiovasculaires de la grippe [74]. De plus, un nombre croissant d'études randomisées [75–77] et observationnelles [78–81] a montré que la vaccination des mères au cours du troisième trimestre de la grossesse protège efficacement de la grippe le nouveau-né et le nourrisson jusqu'à 6 mois. En outre, la vaccination contre la grippe au cours de la grossesse n'est pas responsable d'effets indésirables affectant la mère, le fœtus ou l'issue de grossesse [82] ;
- la vaccination contre la coqueluche : en France, la prévention de la coqueluche chez les nouveau-nés et les nourrissons de moins de 3 mois, trop jeunes pour être protégés par leur propre vaccination, repose sur la stratégie du *cocooning* décrite plus haut. Cependant, cette stratégie est difficile à mettre en œuvre et son efficacité est discutée [83,84]. Aussi, certains pays comme les États-Unis, le Royaume-Uni, l'Australie, qui ont subi au cours des années 2011–2013 une forte augmentation des cas de coqueluche et des décès chez de très jeunes nourrissons, ont développé une nouvelle stratégie consistant à vacciner les femmes contre la coqueluche au cours du troisième trimestre de la grossesse. L'objectif est d'éviter que la mère ne contracte la coqueluche et contamine son enfant mais aussi de protéger celui-ci grâce aux anticorps maternels transmis. Les données de surveillance anglaises, avec une couverture vaccinale élevée, révèlent une efficacité protectrice dépassant 90 % dans les deux à trois premiers mois [85,86], sans effet indésirable significatif ni pour la mère, ni pour l'enfant, ni pour l'issue de la grossesse [87]. Des incertitudes concernent la conséquence clinique de la réponse immune diminuée observée vis-à-vis de certains vaccins chez les nourrissons nés de mère vaccinée [88]. En fait, le seul vrai problème est celui de l'acceptabilité de cette vaccination en France où la recommandation de vacciner les femmes enceintes contre la grippe est peu suivie. Une enquête française suggère que cette vaccination serait mieux acceptée que celle contre la grippe [89].

Vaccination des immunodéprimés

Les données concernant cette problématique comportent de nombreuses lacunes : les données épidémiologiques relatives au risque infectieux spécifique aux immunodéprimés sont rares. Les immunodéprimés sont par principe exclus des essais cliniques des vaccins, de sorte que dans la plupart des cas les données d'efficacité et de tolérance manquent ou ont été obtenues à partir d'un nombre limité de sujets avec des schémas d'étude ne satisfaisant pas les standards habituels. Aussi, dans la majorité des cas, les considérations théoriques priment, les recommandations reposent sur des avis d'experts et peuvent comporter des indications ou schémas vaccinaux sortant de l'AMM des vaccins. Le rapport du HCSP [90] n'échappe pas à ces difficultés et à ces limites.

La vaccination en cas d'immunodépression présente certaines particularités qui justifient des recommandations spécifiques :

- le risque de survenue de maladie vaccinale après administration d'un vaccin vivant contre-indique de principe l'utilisation de ces vaccins chez l'immunodéprimé ;
- la diminution de l'immunogénicité des vaccins peut justifier dans certains cas des schémas vaccinaux particuliers ;
- un risque accru de complications associées à certaines infections justifie la recommandation de vaccinations spécifiques.

Les situations prises en considération concernent les déficits immunitaires héréditaires primitifs ou congénitaux et les déficits immunitaires secondaires ou acquis : transplantation d'organe solide et greffe de cellules souches hématopoïétiques, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs, par *anti-tumor necrosis factor* (anti-TNF), chimiothérapies anticancéreuses et autres.

De façon générale, les personnes immunodéprimées ne doivent pas recevoir de vaccins vivants viraux ou bactériens. Cependant, l'administration de ces vaccins peut parfois être envisagée dans certaines situations et au cas par cas, après avoir confronté le risque de la vaccination, d'une part, et le risque de la maladie infectieuse que l'on cherche à prévenir, d'autre part.

L'administration de vaccins inertes peut être effectuée chez des personnes immunodéprimées selon les recommandations en vigueur, sans restriction particulière car le risque d'effets indésirables n'augmente pas dans ce contexte. En revanche, leur efficacité peut être diminuée, de sorte que des schémas de vaccination intensifiés ou des vaccins plus immunogènes (polyosides conjugués ou vaccins avec adjuvants) peuvent être proposés. Ainsi, de façon générale, les vaccins polysidiques non conjugués (pneumocoque, méningocoque) sont peu immunogènes, et leur efficacité diminuée chez ces patients doit faire préférer l'utilisation de vaccins polysidiques conjugués.

Dans certaines situations, comme la vaccination contre l'hépatite B, le dosage des anticorps sériques protecteurs peut être proposé 4 à 6 semaines après la vaccination afin de vérifier la réponse immune à la vaccination et proposer des injections vaccinales supplémentaires en cas de réponse insuffisante. De la même façon, un suivi sérologique peut être proposé pour apprécier la nécessité d'administration de rappels supplémentaires en cas de perte de la séroprotection.

Il est également recommandé de maintenir les rappels diphtérie–tétanos–polio tous les dix ans, y compris chez l'adulte jeune.

Enfin, la vaccination de l'entourage de ces patients et des soignants les prenant en charge est particulièrement importante.

Vaccination des voyageurs

Les recommandations sanitaires pour les voyageurs – dont les vaccinations – sont mises à jour annuellement par le HCSP et publiées dans le *Bulletin épidémiologique hebdomadaire* (BEH) [91].

La règle générale pour les voyageurs est d'être à jour vis-à-vis du calendrier national des vaccinations. Il existe des recommandations ou obligations vaccinales spécifiques selon les pays visités. Ces recommandations prennent en compte la situation sanitaire du pays visité, les conditions et la durée du séjour, et les caractéristiques propres du voyageur (âge et statut vaccinal antérieur). Des informations à jour peuvent être consultées sur le site <http://www.mesvaccins.net>.

Vaccination contre la fièvre jaune

La vaccination contre la fièvre jaune (vaccin Stamaril®) est régie par le Règlement sanitaire international. Elle concerne les voyages dans une zone intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud. Cette vaccination est recommandée dans tous les pays où circule le virus. Elle peut être rendue obligatoire à l'entrée dans le pays par décision propre des États, soit pour la protection des individus, soit pour protéger le pays d'une réintroduction du virus (la vaccination est alors obligatoire pour les personnes en provenance d'une zone où circule le virus). La vaccination peut être pratiquée à partir de l'âge de 9 mois et exigible à partir de 1 an. Depuis juillet 2016, une seule dose de vaccin, censée protéger à vie, est exigée par les instances internationales. Toutefois, en France [23], l'administration d'une seconde dose est recommandée à partir de l'âge de 6 ans et avec un délai maximal de 10 ans pour les enfants vaccinés avant l'âge de 2 ans. Une seconde dose est également recommandée pour les séjours dans des zones en proie à une circulation active du virus si la vaccination remonte à plus de dix ans, ainsi que dans des circonstances particulières (vaccination durant la grossesse, infection à VIH et certains immunodéprimés).

Vaccination contre l'encéphalite à tiques

La vaccination contre l'encéphalite à tiques est recommandée pour les voyageurs effectuant un séjour prolongé en zone rurale ou en forêt dans une région endémique (Europe centrale, septentrionale, Sibérie, nord de la Chine ou du Japon), du printemps à l'automne. Deux vaccins inactivés sont disponibles en France :

- Ticovac® qui comporte une présentation pédiatrique utilisable dès 1 an : trois injections (M0, M1–M3, M5–M12). Premier rappel trois ans après la troisième dose. Schéma accéléré possible : j0, j14, M5–M12 ;
- Encepur® à partir de 12 ans : trois injections (M0, M1–M3, M9–M12). Premier rappel 3 ans après la troisième dose. Schéma accéléré possible : j0, j7, j21 avec un rappel à 18 mois.

Vaccination contre l'encéphalite japonaise

La vaccination contre l'encéphalite japonaise est recommandée pour les voyageurs à partir de l'âge de 2 mois effectuant un séjour en Asie du Sud ou de l'Est et certaines zones d'Océanie. La vaccination est indiquée pour les séjours comportant une exposition importante en milieu extérieur, plus particulièrement dans les zones rurales. Le schéma vaccinal pour le vaccin Ixiaro® (vaccin viral inactivé) comporte :

- pour l'adulte : deux injections de 0,5 mL à j0 et j28. Un rappel est nécessaire 12 à 24 mois plus tard et pour les adultes à risque continu d'exposition 12 mois plus tard ;
- pour les enfants et adolescents de 3 ans à 18 ans : deux injections de 0,5 mL à j0 et j28. Aucun rappel n'est recommandé ;
- pour les enfants de 2 mois à 3 ans : deux injections de 0,25 mL.

Vaccination contre les infections invasives à méningocoque

La vaccination contre les infections invasives à méningocoque est recommandée pour les personnes qui se rendent en Afrique dans la « ceinture de la méningite » (zones de savane et Sahel, du Sénégal à l'Éthiopie), au moment de la saison sèche, ou dans toute autre zone où sévit une épidémie, dans des conditions de contact étroit et prolongé avec la population locale. L'utilisation d'une dose des vaccins conjugués quadrivalents A, C, Y, W est recommandée (Nimenrix® à partir de 6 semaines ou Menveo® à partir de 2 ans). La vaccination contre les infections invasives à méningocoque avec un vaccin tétravalent A, C, Y, W est obligatoire pour l'obtention des visas pour le pèlerinage en Arabie saoudite.

Vaccination contre la rage

La vaccination contre la rage est recommandée pour les voyageurs devant effectuer un séjour prolongé ou aventureux et en situation d'isolement dans des zones à haut risque (Asie, Afrique y compris Afrique du Nord, Amérique du Sud). Cette vaccination est recommandée pour les enfants dès l'âge de la marche. Le schéma vaccinal pour les deux vaccins inactivés utilisables en France (Rabipur® et Vaccin rabique Pasteur®) comporte trois injections à j0, j7, j21–28. Aucun rappel n'est recommandé en préexposition, mais deux injections de rappel espacées de trois jours sont recommandées en cas d'exposition avérée ou suspectée.

Vaccinations selon le pays visité, les conditions du voyage ou du séjour

Les vaccinations recommandées sont :

- la vaccination contre l'hépatite A (cf. supra) pour les pays à bas niveau d'hygiène à partir de l'âge de 1 an ;
- la vaccination contre la typhoïde pour les séjours prolongés dans ces mêmes pays et dans des conditions d'hygiène précaires : Typhim VI® à partir de l'âge de 2 ans, une injection ;
- la vaccination contre l'hépatite B (cf. supra) pour les séjours prolongés ou fréquents ou comportements à

risque dans les pays de moyenne ou haute prévalence de l'hépatite B.

Conclusion

La vaccination est un domaine en perpétuelle évolution du fait notamment de la mise à disposition de nouveaux vaccins mais aussi de l'évolution de l'épidémiologie des maladies infectieuses à prévenir. Ses succès sont probants : éradication de la variole, quasi-éradication de la poliomyélite et réduction de plus de 90 % de l'incidence des maladies infectieuses concernées dans les pays qui appliquent correctement les recommandations vaccinales. Sans parler de l'application future des principes de la vaccination à la prévention de maladies non infectieuses, la vaccination a encore de nombreux défis à relever : mise au point de vaccins contre le Sida, le paludisme, la dengue, mais aussi de vaccins plus efficaces contre la tuberculose, la grippe. Elle doit également relever le défi de l'extinction rapide d'épidémies de maladies émergentes ou réémergentes, telles les pandémies grippales, la pandémie COVID-2019, la fièvre jaune, les virus Ebola, Zika, voire la variole. Des vaccins contre de nombreuses maladies communes sont attendus : virus respiratoire syncytial, cytomégalovirus, herpès, etc. Dans les pays industrialisés, qui ont oublié les maladies redoutables quasi éliminées grâce à la vaccination, celle-ci doit relever un autre défi, celui de l'acceptabilité et de l'hésitation vaccinale qui est devenue le frein majeur au développement de ce merveilleux instrument de prévention.

Points essentiels

- Quelques vaccins ne procurent qu'une protection individuelle. La plupart des vaccins offrent une protection collective grâce à une immunité de groupe qui nécessite une couverture vaccinale élevée.
- Les vaccins vivants atténués agissent par un mécanisme proche de la maladie naturelle. Ils peuvent créer des maladies chez des personnes au système immunitaire défaillant. Ils n'ont pas besoin d'adjuvant. Les vaccins inertes nécessitent pour la plupart l'adjonction d'un adjuvant. L'aluminium reste l'adjuvant de référence.
- La politique vaccinale est de la responsabilité du ministre chargé de la Santé. L'introduction d'une vaccination obéit à des procédures précises et codifiées, allant de l'AMM à l'inscription au calendrier vaccinal. Ces procédures impliquent diverses structures d'expertise (ANSM, HAS, Comité d'évaluation des produits de santé).
- Les vaccins ont des effets indésirables fréquents mais généralement bénins. La plupart des effets indésirables graves attribués aux vaccins n'ont pas de confirmation scientifique.
- Le calendrier vaccinal est mis à jour annuellement et publié sur le site du ministère de la Santé.

- Depuis janvier 2018, les 11 vaccins figurant au calendrier vaccinal des nourrissons sont devenus obligatoires.
- Il existe des vaccinations qui ciblent la population générale et des vaccinations qui ne sont recommandées que pour les personnes à risque.
- Les nourrissons nés prématurés doivent être vaccinés en fonction de leur âge chronologique et aux mêmes âges que ceux nés à terme.
- L'immunisation des femmes pendant la grossesse contre le tétanos, la grippe et la coqueluche peut procurer une protection indirecte du nouveau-né et du nourrisson pendant ses premiers mois.

Déclaration de liens d'intérêts

L'auteur déclare ne pas avoir de liens d'intérêts.

Références

- [1] Plotkin SL, Plotkin SA. A short story of vaccination. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 1–15.
- [2] Zhou F, Shefer A, Wenger J, Messonnier M, Wang LY, Lopez A. Economic evaluation of the routine childhood immunization program in the United States, 2009. *Pediatrics* 2014;133:577–85.
- [3] Drees. Vaccinations: attitude et pratiques des médecins généralistes; 2015 [Accessible sur : www.episante-bourgogne.org/sites/episante-bourgogne.org/files/bdd_thematique/pdf/etudes-resultat.pdf].
- [4] Moulin AM. *L'aventure de la vaccination*. Paris: Fayard; 1996.
- [5] Inserm. Vaccins et vaccination. www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/vaccins-et-vaccination.
- [6] Siegrist CA. Vaccine immunology. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA, editors. *Vaccines*. Paris: Elsevier; 2013 [Accessible sur : www.who.int/immunization/documents/Elsevier_Vaccine_immunology.pdf].
- [7] Direction générale de la Santé. Comité technique des vaccinations. Guide des vaccinations. INPES; 2012 [www.social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Guide_des_vaccinations_edition_2012.pdf].
- [8] Finn TM, Egan W. Vaccines additives and manufacturing residuals in United States-licensed vaccines. In: Plotkin SA, Orenstein WA, editors. *Vaccines*. Philadelphia: WB Saunders; 2004. p. 81–9.
- [9] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre le rotavirus des nourrissons de moins de 6 mois; 2010 www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=15.
- [10] Offit PA. Thimerosal and vaccines – a cautionary tale. *N Engl J Med* 2007;357:1278–9.
- [11] Ferrandon D, Imler JL, Hetru C, Hoffmann JA. The Drosophila systemic immune response: sensing and signalling during bacterial and fungal infections. *Nat Rev Immunol* 2007;7:862–74.
- [12] Beutler B, Eidenschenk C, Crozat K, Imler JL, Takeuchi O, Hoffmann JA. Genetic analysis of resistance to viral infection. *Nat Rev Immunol* 2007;7:753–66.
- [13] Haut Conseil de la santé publique. Aluminium et vaccins. Rapport 11 juillet 2013. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=369.

- [14] Gherardi RK, Coquet M, Cherin P, Authier FJ, Laforêt P, Bélec L. Macrophagic myofasciitis: an emerging entity. *Lancet* 1998;352:347–52.
- [15] Académie nationale de médecine. Les adjuvants vaccinaux : quelle actualité en 2012. Paris: Académie nationale de médecine; 2012.
- [16] Académie nationale de pharmacie. Rapport : les adjuvants aluminiques. Le point en 2016. www.acadpharm.org/dos_public/Rapport_Adjuvants_aluminiques_VF_CORR_5.pdf.
- [17] Soubeyrand B, Gerdil E. Développement et approvisionnement des vaccins : un point de vue de l'industrie. *Vaccinologie. Progrès en pédiatrie*. Rueil-Malmaison: Doin; 2008. p. 65–81.
- [18] ANSM. www.ansm.sante.fr/Activites/Liberation-de-lots-et-de-vaccins/Liberation-de-lots-de-vaccins-et-de-medicaments/%28offset%29/0.
- [19] WHO. Temperature sensitivity of vaccines; 2006 www.who.int/vaccines-documents/.
- [20] Loulergue P, Floret D, Launay O. Strategies for decision-making on vaccine use. *Expert Rev Vaccines* 2015;14:917–22.
- [21] Haute Autorité de santé. Commission technique des vaccinations. www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2755844/fr/commission-technique-des-vaccinations.
- [22] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la politique vaccinale et à l'obligation vaccinale en population générale (hors milieu professionnel et règlement sanitaire international) et à la levée des obstacles financiers à la vaccination. 13 mars 2013 et 6 mars 2014. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=455.
- [23] Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales; 2020 <https://solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal>.
- [24] Offit PA, Quarles J, Gerber MA, Hackett CJ, Marcuse EK, Kollman TR. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002;109:124–9.
- [25] Zostavax. Résumé des caractéristiques du produit. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20191024146373/anx_146373_fr.pdf.
- [26] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la simplification du calendrier vaccinal; 2012 www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=320.
- [27] Infanrix Hexa. Résumé des caractéristiques du produit. www.ec.europa.eu/health/documents/community-register/2015/20151028133337/anx_133337_fr.pdf.
- [28] WHO. WHO report Reducing pain at the time of vaccination: WHO position paper, September 2015 – Recommendations. *Vaccine* 2016;34:3629–30.
- [29] Maglione MA, Das L, Raaen L, Smith A, Chari R, Newberry S. Safety of vaccines used for routine immunization of US children: a systematic review. *Pediatrics* 2014;134:325–37.
- [30] Woo EJ, Burwen DR, Gatumu SN, Ball R, the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) Working Group. Extensive limb swelling after immunization: reports to the vaccine adverse event reporting system. *Clin Infect Dis* 2003;37:351–8.
- [31] Erlewyn-Lajeunesse M, Hunt LP, Heath PT, Finn A. Anaphylaxis as an adverse event following immunisation in the UK and Ireland. *Arch Dis Child* 2012;97:487–90.
- [32] Grimaldi-Bensouda L, Michel M, Aubrun E, Leighton P, Viallard JF, Adoue D. A case-control study to assess the risk of immune thrombocytopenia associated with vaccines. *Blood* 2012;120:4938–44.
- [33] Lasky T, Terracciano GJ, Magder L, Koski CL, Ballesteros M, Nash D. The Guillain-Barré syndrome and the 1992–1993 and 1993–1994 influenza vaccines. *N Engl J Med* 1998;339:1797–802.
- [34] European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Narcolepsy in association with pandemic influenza vaccination – a multi-country European epidemiological investigation; 2012 [Disponible sur : www.vaesco.net/vaesco/results/main/04/text_files/file/ECDC%202012%20VAESCO%20Narco%20report%20FULL.pdf].
- [35] Stratton K, Ford A, Rusch E, Wright E Committee to review adverse effects of vaccines. Institute of Medicine. The National Academies Press. [Accessible sur : www.nap.edu/catalog/13164/adverse-effects-of-vaccines-evidence-and-causality].
- [36] Haber P, Sejvar J, Mikaeloff Y, DeStefano F. Vaccines and Guillain-Barré syndrome. *Drug Saf* 2009;32:309–23.
- [37] ANSM-Assurance maladie. Vaccins anti-HPV et risque de maladies auto-immunes : étude pharmacoépidémiologique. Rapport final; 2015.
- [38] Launay O, Floret D. Vaccination contre l'hépatite B. *Med Sci* 2015;5:551–8.
- [39] Ferez MF, Correcte J. Immunizations and risk of multiple sclerosis: systematic review and meta-analysis. *J Neurol* 2011;258:1197–206.
- [40] Langer-Gould A, Qian L, Tartof SY, Brara SM, Jacobsen SJ, Beaver BE. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol* 2014;71:1506–13.
- [41] Wakefield AJ, Murch SH, Anthony A, Linnel J, Casson DM, Malik M. Ileal lymphoid nodular hyperplasia, non specific colitis, and pervasive developmental disorders in children. *Lancet* 1998;351:637–41.
- [42] Maisonneuve H, Floret D. Affaire Wakefield : 12 ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré. *Presse Med* 2012;41(9 Pt 1):827–34.
- [43] Stratton K, Almario DA, Wizemann TM, McCormick MC. Immunization Safety Review Committee. The National Academies Press. [Accessible sur : www.nap.edu/catalog/10649.html].
- [44] Arnheim-Dahlström L, Pasternak B, Svanström H, Sparén P, Hviid A. Autoimmune, neurological, and venous thromboembolic adverse events after immunisation of adolescent girls with quadrivalent human papilloma vaccine in Denmark and Sweden: cohort study. *Br Med J* 2013;347:f5906.
- [45] Chao C, Klein NP, Velicer CM, Sy LS, Slezak JM, Takhar H. Surveillance of autoimmune conditions following routine use of quadrivalent human papillomavirus vaccine. *J Intern Med* 2012;27:193–203.
- [46] Scheller NM, Svanström H, Pasternak B, Arnheim-Dahlström L, Sundström K, Fink K. Quadrivalent HPV vaccination and risk of multiple sclerosis and other demyelinating diseases of the central nervous system. *JAMA* 2015;313:54–61.
- [47] Marina E, Goldis ME, Bardina L, Gimenez G, Lin J, Sampson HA. Evaluation of flu vaccines with regard to their egg protein content. *Pediatr Allergy Immunol* 2011;22:642–3.
- [48] Waibel KH, Gomez R, Kita H. Ovalbumin content in 2009 to 2010 seasonal and H1N1 monovalent influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:749–51.
- [49] Li JT, Rank MA, Squillace DL. Ovalbumin content of influenza vaccines. *J Allergy Clin Immunol* 2010;125:1412–3.
- [50] Floret D, Bourdillon F. Vaccination : entre recommandation et obligation. *Actualites Dossiers Sante Publique* 2013;83:54–6.
- [51] Santé publique France. Diphtérie. [Accessible sur : www.invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Diphterie/Donnees-epidemiologiques].
- [52] Galazka A, Tomaszunas-Blaszczyk J. Why do adults contract diphtheria? *Eur Commun Dis Bull* 1997;2:6–8.
- [53] Santé publique France. Tétanos. [Accessible sur : www.invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos].
- [54] OMS. Éradication de la poliomyélite. [Accessible sur : www.polioeradication.org/polio-today/polio-now/].
- [55] Tubiana S, Belchior E, Guillot S, Guiso N, Lévy-Bruhl F. Renacoq participants monitoring the impact of vaccination on pertussis

- in infants using an active hospital-based pediatric surveillance network. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34:814–20.
- [56] Réseau EPIBAC. Infections invasives d'origine bactérienne. [Accessible sur : www.invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Infections-invasives-d-origine-bacterienne-Reseau-EPIBAC/Bulletin-du-reseau-de-surveillance-des-infections-invasives-bacteriennes].
- [57] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination antiméningococcique C; 2016 www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=593.
- [58] Santé Publique France. Rougeole : bilan 2019; 2020.
- [59] Santé publique France. Rubéole. <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole/donnees/#tabs>.
- [60] Coffinières E, Turbelin C, Riblier D, Aouba A, Levy-Bruhl D, Arena C. Mumps: burden of disease in France. *Vaccine* 2012;30:7013–8.
- [61] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la conduite à tenir en cas d'épisodes de cas groupés d'oreillons en collectivité; 2013 [Accessible sur : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364].
- [62] Santé publique France. Cancer du col de l'utérus. [Accessible sur : www.invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Cancers/Donnees-par-localisation/Cancer-du-col-de-l-uterus].
- [63] HAS. Vaccination contre les papillomavirus chez les garçons; 2019 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-12/fiche_synthese_de_la_recommandation_vaccinale_vaccination_contre_les_papillomavirus_chez_les_garcons.pdf.
- [64] Guthmann JP, Laporal S, Lévy-Bruhl D. La tuberculose maladie en France. Faible incidence nationale. Forte incidence dans certains territoires et groupes de population. *BEH* 2020;10–11:193–203.
- [65] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'âge optimal de vaccination par le BCG chez les nourrissons et à la pertinence de pratiquer une intradermoréaction préalable; 2017 [Accessible sur : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=598].
- [66] Santé publique France. Hépatite A. [Accessible sur : www.invs.santepubliquefrance.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Hepatites-virales/Hepatite-A/Donnees-epidemiologiques].
- [67] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux recommandations vaccinales contre les infections à pneumocoque des adultes; 2017 [Accessible sur : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=614].
- [68] Haut Conseil de la santé publique. Rapport : vaccination contre le zona; 2013 [Accessible sur : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=390].
- [69] Vaccination Info Service. Calendrier vaccinal 2020 simplifié. [Accessible sur : https://vaccination-info-service.fr/var/vis/storage/original/application/download/DT07-016-20PC%20Carte%20postale%20vaccination%20avril%202020_bd.v2.pdf].
- [70] Melville JM, Moss TJ. The immune consequences of preterm birth. *Front Neurosci* 2013;7:79.
- [71] Baxter D. Vaccine responsiveness in premature infants. *Hum Vaccines* 2010;6:506–11.
- [72] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche acellulaire, la poliomyélite, les infections à *Haemophilus influenzae* b, et l'hépatite B des prématurés; 2015 [Accessible sur : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=507].
- [73] Blencowe H, Lawn J, Vandelaer J, Roper M, Cousens S. Tetanus toxoid immunization to reduce mortality from neonatal tetanus. *Int J Epidemiol* 2010;39(Suppl. 1):i102–9.
- [74] Skowronski DM, De Serres G. Is routine influenza immunization warranted in early pregnancy? *Vaccine* 2009;27:4754–70.
- [75] Zaman K, Roy E, Arifeen SE, Rahman M, Raqib R, Wilson E. Effectiveness of maternal influenza immunization in mothers and infants. *N Engl J Med* 2008;359:1555–64.
- [76] Madhi SA, Cutland CL, Kuwanda L, Weinberg Hugo A, Jones S. Influenza vaccination of pregnant women and protection of their infants. *N Engl J Med* 2014;371:918–21.
- [77] Tapia MD, Sow SO, Tamboura B, Tequeté I, Pasetti M, Kodio M. Maternal immunisation with trivalent inactivated influenza vaccine for prevention of influenza in infants in Mali: a prospective, active-controlled, observer-blind, randomised phase 4 trial. *Lancet Infect Dis* 2016;16:1026–35.
- [78] Benowitz I, Esposito DB, Gracey KD, Shapiro ED, Vázquez M. Influenza vaccine given to pregnant women reduces hospitalization due to influenza in their infants. *Clin Infect Dis* 2010;51:1355–61.
- [79] Eick AA, Uyeki TM, Klimov A, Hall H, Reid R, Santosham M. Maternal influenza vaccination and effect on influenza virus infection in young infants. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2011;165:104–11.
- [80] Dabrera G, Zhao H, Andrews N, Begum F, Green HK, Ellis J. Effectiveness of seasonal influenza vaccination during pregnancy in preventing influenza infection in infants, England, 2013/14. *Euro Surveill* 2014;19, <http://dx.doi.org/10.2807/1560-7917.ES2014.19.45.20959>, pii=20959.
- [81] Shakib JH, Korgenski K, Presson AP, Sheng X, Varner MW, Pavia AT. Influenza in infants born to women vaccinated during pregnancy. *Pediatrics* 2016;137:e20152360.
- [82] Demicheli V, Jefferson T, Al Ansari LA, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonni C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;3:CD001269.
- [83] Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis* 2011;53:885–92.
- [84] Skowronski DM, Janjua NZ, Sonfack EP, Tsafack Ouakki M, Hoang L. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis* 2012;54:318–27.
- [85] Amirhalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014;384:1521–8.
- [86] Dabrera G, Amirhalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales 2012–2013. *Clin Infect Dis* 2015;60:333–7.
- [87] Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *Br Med J* 2014;349:g4219.
- [88] Munoz FM, Bond NH, Maccato M, Pinell P, Hamill HA, Swamy GK. Safety and immunogenicity of Tetanus Diphtheria and acellular pertussis (Tdap) immunization during pregnancy in mothers and infants. A randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:1760–9.
- [89] Gaudelus J, Martinot A, Denis F, Stahl JP, Chevallier O, Lery T. Vaccination of pregnant women in France. *Med Mal Infect* 2016;46:424–8.
- [90] Haut Conseil de la santé publique. Vaccination des personnes immunodéprimées ou aspléniques. Recommandations actualisées; 2014 [Accessible sur : www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=504].
- [91] Collectif, Haut Conseil de la Santé. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2020 (à l'attention des professionnels de santé). *BEH* 2020 [<https://www.santepubliquefrance.fr/determinants-de-sante/voyage/documents/magazines-revues/bulletin-epidemiologique-hebdomadaire-19-mai-2020-n-hors-serie-recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2020-a-l-attention-des-professionn>].