

# – Partie 3 –

## Agents d'immunisation active

### Anatoxine diphtérique

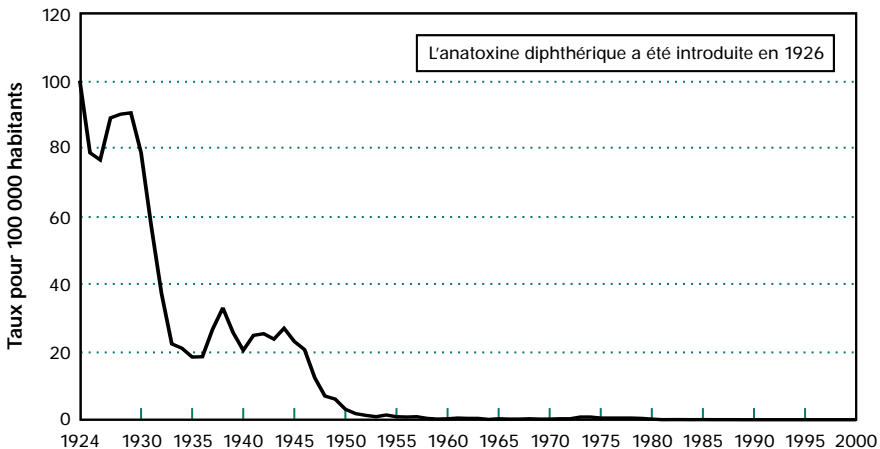
La diphtérie est une maladie transmissible grave causée par des souches toxigènes de *Corynebacterium diphtheriae*. Le taux de létalité se situe entre 5 % et 10 %, et les taux de mortalité sont les plus élevés chez les très jeunes enfants et les personnes âgées. Le micro-organisme peut coloniser le rhinopharynx, la peau et d'autres sites anatomiques des porteurs asymptomatiques, ce qui rend difficile l'éradication de la maladie.

### Épidémiologie

L'immunisation systématique des nourrissons et des enfants contre la diphtérie a été couramment pratiquée au Canada depuis 1930. En 1924, 9 000 cas de diphtérie ont été signalés, soit le nombre le plus élevé jamais enregistré dans une année au Canada (voir la figure). La diphtérie était à cette époque l'une des causes les plus répandues de décès chez les enfants âgés de 1 à 5 ans. Vers le milieu des années 50, l'immunisation systématique avait permis d'obtenir une baisse remarquable de la morbidité et de la mortalité dues à la maladie. Seulement un ou deux cas ont été signalés annuellement au cours des dernières années, et la diphtérie classique est rare.

Les souches toxigènes de bacille diphtérique sont encore détectées chaque année chez des porteurs (pharynx, peau et oreilles) et sont parfois associées à des symptômes cliniques bénins. Le portage asymptomatique de *C. diphtheriae* est beaucoup plus courant

Diphthérie – Cas signalés, Canada, 1924-2000



que la diphtérie clinique. La maladie frappe le plus souvent des personnes non immunisées ou seulement partiellement immunisées. Bien que l'on ait observé occasionnellement une diphtérie clinique bénigne chez des personnes jugées complètement immunisées, l'antitoxine produite par l'immunisation se maintient habituellement à des niveaux protecteurs pendant au moins 10 ans. Des enquêtes sérologiques récentes réalisées auprès de populations adultes en santé au Canada indiquent qu'environ 20 % des personnes visées par l'enquête (et plus dans certains groupes d'âge) n'avaient pas des taux d'anticorps protecteurs contre la diphtérie. Les taux actuels de réceptivité à la diphtérie de l'ensemble de la population adulte sont peut-être encore plus élevés. Le risque de retour en force de la maladie si on laisse baisser les taux d'immunisation a été mis en évidence récemment dans la Communauté des États indépendants (ancienne Union soviétique), où des dizaines de milliers de cas et un nombre important de décès ont été signalés.

## Préparations vaccinales homologuées

L'anatoxine diphtérique est une préparation acellulaire de toxine diphtérique détoxifiée au formaldéhyde. Elle est très immunogène, mais deux à trois doses primaires sont nécessaires pour assurer une séroconversion fiable et des concentrations suffisantes d'anticorps protecteurs. Les titres diminuent lentement avec le temps, mais peuvent être augmentés par des doses de rappel. On ignore si la disparition de l'antitoxine chez les personnes convenablement immunisées a un effet sur la protection contre la diphtérie. L'anatoxine offre une immunité antitoxique et non antibactérienne, de sorte qu'elle protège contre les effets systémiques potentiellement mortels de la toxine diphtérique et non contre l'infection locale. On a cependant observé que le portage de *C. diphtheriae* est moins répandu dans les populations immunisées.

L'anatoxine diphtérique existe sous forme adsorbée avec du phosphate d'aluminium et associée à d'autres anatoxines ou vaccins (p. ex., tétanos, poliomyélite ou coqueluche, voir l'annexe III). La quantité d'anatoxine présente est mesurée en unités de flocculation (Lf). Il convient de noter que la quantité d'anatoxine diphtérique dans les préparations associant anatoxine diphtérique et anatoxine tétanique varie beaucoup d'un produit et d'un fabricant à l'autre. Les préparations contenant seulement 2 Lf d'anatoxine diphtérique (couramment désignée par l'abréviation dT) sont destinées aux personnes de  $\geq 7$  ans.

## Indications

La vaccination systématique contre la diphtérie est recommandée pour toutes les personnes, indépendamment de l'âge auquel a débuté l'immunisation. Les vaccins adsorbés doivent être injectés par voie intramusculaire.

### Primovaccination des enfants de < 7 ans

Il est préférable d'utiliser une préparation associant l'anatoxine diphtérique, le vaccin anticoquelucheux acellulaire et l'anatoxine tétanique (DCaT), avec ou sans le vaccin inactivé contre la poliomyélite (DCaT-VPTI) et le vaccin conjugué contre *Haemophilus influenzae* de type b (Hib). La primovaccination à l'aide de l'anatoxine diphtérique

seule ou en association comporte une série de quatre doses et devrait idéalement débiter à l'âge de 2 mois. Il est plus commode d'administrer l'anatoxine diphtérique dans le cadre du calendrier de vaccination systématique recommandé (voir la partie 2 intitulée : Calendriers de vaccination recommandés). Si l'on ne suit pas le calendrier habituel, il convient d'observer les lignes directrices suivantes.

L'intervalle recommandé entre les trois premières doses est normalement de 8 semaines. Un intervalle plus long n'entraîne pas une réduction des titres d'anticorps finals, mais l'intervalle entre les doses ne devrait jamais être inférieur à 4 semaines. La quatrième dose doit être donnée de 6 à 12 mois après la troisième. On devrait administrer une autre dose de rappel entre 30 et 54 mois après la quatrième dose, habituellement à l'âge de 4 à 6 ans (entrée à l'école). Cette dose de rappel n'est pas nécessaire si la quatrième dose de la série primaire a été administrée le jour du quatrième anniversaire ou plus tard. Bien qu'il ne soit pas essentiel d'administrer une cinquième dose d'anatoxine diphtérique, on recommande fortement l'administration d'une cinquième dose de vaccin anticoquelucheux, et celui-ci est plus facilement administré en association avec les anatoxines diphtérique et tétanique. On devrait administrer une dose additionnelle de la préparation de type adulte (dT) à l'âge de 14 à 16 ans (fin du secondaire) et au moins une autre dose à l'âge adulte (voir ci-dessous).

### Primovaccination des personnes âgées de $\geq 7$ ans

Il est recommandé d'administrer la préparation adsorbée associant les anatoxines tétanique et diphtérique (dT, de type adulte) contenant moins d'anatoxine diphtérique que les préparations administrées aux jeunes enfants. Cette quantité réduite risque moins de causer des réactions chez les personnes plus âgées. Deux doses sont administrées à 4 à 8 semaines d'intervalle, et une troisième dose est donnée 6 à 12 mois plus tard pour compléter la série.

### Doses de rappel

La nécessité de recevoir des doses de rappel régulières tout au long de la vie adulte n'a jamais été établie. Au Canada et aux États-Unis, il est rare qu'on observe un cas de diphtérie chez un adulte qui a reçu la série primaire complète, malgré le fait que la plupart des gens n'aient pas reçu des doses de rappel tous les 10 ans comme il est recommandé. Le rapport qui existe entre l'observance limitée de cette recommandation et la situation favorable actuelle en ce qui concerne cette maladie demeure par ailleurs obscur. Par conséquent, il existe peu de données solides sur lesquelles on peut fonder une recommandation en faveur de doses de rappel moins fréquentes; on sait en outre que les taux sanguins d'antitoxine diminuent avec le temps.

**L'objectif prioritaire devrait être de veiller à ce que les enfants reçoivent la série de doses recommandées, notamment la dose à la fin des études secondaires vers l'âge de 14 à 16 ans, et que les adultes aient reçu la série primaire complète.**

Voici les options acceptables en ce qui concerne les doses de rappel pour adultes :

- continuer d'offrir des doses de rappel de dT à intervalles de 10 ans, ou
- au minimum, revoir le statut immunitaire au moins une fois à l'âge adulte, p. ex., à 50 ans, et offrir une dose unique de dT à toutes les personnes qui n'en ont pas reçu au cours des 10 années précédentes.

De plus,

- Les personnes qui voyagent dans des régions où elles risquent d'être exposées à la diphtérie peuvent recevoir une dose de rappel de dT si > 10 années se sont écoulées depuis leur dernière dose de rappel.
- Si un cas de diphtérie se produit, les personnes qui ont été en contact étroit avec le malade (maison, classe ou autre situation semblable) devraient recevoir une dose d'anatoxine diphtérique adaptée à leur âge à moins qu'on sache qu'elles ont été complètement immunisées et qu'elles ont reçu leur dernière dose de rappel au cours des 10 années précédentes. Les autres doses nécessaires pour assurer la pleine immunisation doivent être administrées à tous les contacts qui n'étaient pas immunisés auparavant ou qui ne l'étaient que partiellement. À moins que des tests sérologiques montrent qu'ils ont des taux protecteurs d'antitoxine, les patients qui ont souffert de diphtérie devraient recevoir une série primaire complète d'anatoxine diphtérique, étant donné que l'infection diphtérique ne confère pas toujours l'immunité.

Les personnes qui doivent recevoir une dose de rappel d'anatoxine tétanique après avoir subi une blessure devraient également recevoir le dT afin de renforcer la protection contre la diphtérie.

## Effets secondaires

Chez les enfants et les adultes, l'anatoxine diphtérique peut causer des réactions locales et fébriles sévères mais passagères, dont la fréquence augmente avec l'âge, la dose d'anatoxine et le nombre de doses administrées. Une forte proportion des enfants qui reçoivent à l'âge de 4 à 6 ans une dose de rappel du vaccin DCaT développent localement un érythème et/ou une induration de  $\geq 5$  cm de diamètre. Lorsqu'une dose de rappel de dT est administrée à l'âge de 14 à 16 ans, seulement 10 % des vaccinés présentent une réaction locale importante.

## Contre-indications et précautions

Les personnes âgées de  $\geq 7$  ans ne devraient recevoir que les préparations destinées aux enfants plus âgés et aux adultes (dT ou dTCa). Avant d'administrer un vaccin associé, il est très important de vérifier si l'administration des autres composantes du vaccin n'est pas contre-indiquée.

Si l'on envisage d'utiliser une préparation bivalente contre la diphtérie et le tétanos, il faut éviter d'administrer l'anatoxine tétanique plus souvent que recommandé (voir la section sur l'anatoxine tétanique), car il peut en résulter des effets secondaires.

On doit administrer les vaccins adsorbés par voie intramusculaire, étant donné que l'injection sous-cutanée de produits adsorbés entraîne un taux beaucoup plus élevé de réactions locales.

## Vaccins associés contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la poliomyélite

Il est recommandé de toujours administrer les anatoxines diphtérique et tétanique, le vaccin acellulaire contre la coqueluche et le vaccin contre la poliomyélite dans une formulation associée adaptée à l'âge.

Les réactions locales et systémiques qui dans le passé étaient associées à la série primaire du vaccin DCT ou DCT-polio contenant le vaccin anticoquelucheux à bacilles entiers semblent avoir été causées principalement par la composante anticoquelucheuse. Le taux de réaction au vaccin associé est en effet sensiblement le même que le taux de réaction au vaccin contre la coqueluche employé seul. Les produits contenant le vaccin acellulaire contre la coqueluche produisent beaucoup moins souvent des effets secondaires, mais des réactions locales ont été observées après la quatrième et la cinquième dose.

Pour les personnes de  $\geq 7$  ans, on choisira de préférence la préparation adsorbée formulée pour les adultes (dT ou dCat) associant les anatoxines diphtérique et tétanique. Cette préparation est recommandée :

1. pour la primovaccination contre la diphtérie et le tétanos des enfants plus âgés et des adultes;
2. pour les doses régulières de rappel administrées aux enfants à l'âge de 14 à 16 ans et pour les adultes;
3. dans le traitement des blessures si l'anatoxine tétanique est indiquée.

Il existe une préparation associée adsorbée contenant des anatoxines diphtérique et tétanique ainsi qu'un vaccin inactivé contre la poliomyélite (dT-polio) pour l'immunisation des enfants de  $\geq 7$  ans et de certains adultes. Pour obtenir des détails concernant l'usage de ce produit et les précautions, voir les sections pertinentes du présent Guide.

Toute discussion portant sur la lutte contre les cas et éclosions dans la collectivité dépasse la portée du présent Guide.

## Références choisies

- Galazka AM, Robertson SE. *Immunization against diphtheria with special emphasis on immunization of adults*. Vaccine 1996;14:845-57.
- Galazka AM, Robertson SE, Oblapenko GP. *Resurgence of diphtheria*. Eur J Epidemiol 1995;11:95-105.
- Gupta RK, Griffin Jr. P, Xu J et coll. *Diphtheria antitoxin levels in US blood and plasma donors*. J Infect Dis 1996;173:1493-7.

- Larsen K, Ullberg-Olsson K, Ekwall E et coll. *The immunization of adults against diphtheria in Sweden*. J Biol Stand 1987;15:109-16.
- Maple PA, Efstratiou A, George RC et coll. *Diphtheria immunity in UK blood donors*. Lancet 1995;345:963-5.
- Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. 3<sup>e</sup> édition. Philadelphie : W.B Saunders Company, 1999.
- Simonsen O, Kjeldsen K, Vendborg H-A et coll. *Revaccination of adults against diphtheria. 1: Responses and reactions to different doses of diphtheria toxoid in 30-70-year-old persons with low serum antitoxin levels*. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand [C] 1986;94:213-18.
- Yuan L, Lau W, Thippawong J et coll. *Diphtheria and tetanus immunity among blood donors in Toronto*. Can Med Assoc J 1997;156:985-90.

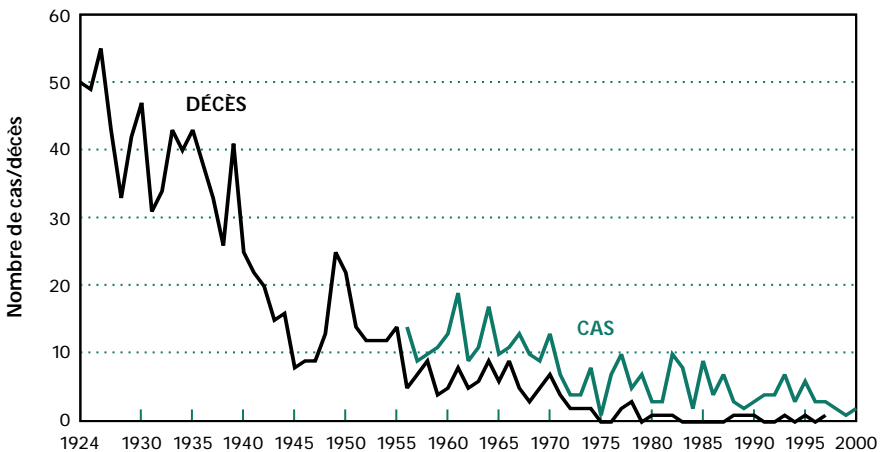
## Anatoxine tétanique

Le tétanos est une infection aiguë, souvent mortelle, due à une neurotoxine extrêmement puissante sécrétée par *Clostridium tetani*. Le bacille est partout présent dans le sol et il a également été détecté dans les intestins des animaux et des humains. Le tétanos se développe le plus souvent dans des plaies qui sont contaminées par de la terre, des excréments ou de la salive et qui sont associées à des lésions ou nécroses tissulaires. Des cas de tétanos liés à l'utilisation de drogues injectables ou à des morsures et lacérations causées par des animaux ont été signalés, de même que de rares cas consécutifs à une chirurgie intestinale. En Amérique du Nord, environ 23 % des cas s'observent chez des personnes qui n'ont signalé aucune lésion antérieure.

Le tétanos est rare au Canada. Au cours des années 90, le nombre de cas signalés annuellement se situait entre un et sept, la moyenne s'établissant à cinq (voir la figure). Le dernier décès a été enregistré en 1995. Dans la plupart des cas, l'état vaccinal demeurait inconnu. Parmi les personnes atteintes, environ la moitié avaient > 50 ans et la plupart étaient des hommes; 11 % étaient nées à l'étranger.

La vaccination antitétanique est très efficace, elle offre une protection durable et elle est recommandée pour l'ensemble de la population. Cependant, selon des enquêtes sérologiques, les taux d'antitoxine ne seraient pas suffisants pour assurer une protection chez une forte proportion de Canadiens. Les facteurs qui expliquent l'absence d'immunité contre le tétanos sont notamment l'âge (en particulier chez les femmes, qui sont peu nombreuses à avoir été vaccinées dans le cadre du service militaire), le fait d'être né à l'extérieur du Canada et l'absence de dossiers de vaccination. Il faudrait s'attacher à améliorer l'immunisation parmi ces groupes.

Tétanos – Nombre de cas et de décès, 1924-2000



## Préparations vaccinales homologuées

L'anatoxine tétanique est préparée par détoxification de la toxine avec du formol. Elle est combinée à un sel d'aluminium, habituellement du phosphate d'aluminium, sous forme adsorbée. On peut obtenir l'anatoxine tétanique seule ou en association avec l'un ou plusieurs des produits suivants : anatoxine diphtérique, vaccin contre la coqueluche, vaccin inactivé contre la poliomyélite et vaccin contre *Haemophilus influenzae*. Toutes les préparations contiennent à peu près la même quantité d'anatoxine tétanique. Les préparations renferment, comme agent de conservation, du thimérosal ou du 2-phénoxyéthanol, avec ou sans formaldéhyde. Les préparations qui contiennent également le vaccin inactivé contre la poliomyélite peuvent renfermer des traces de polymyxine B et de néomycine provenant du milieu de culture.

## Efficacité et immunogénicité

Les tests servant à mesurer la réponse immunitaire à l'anatoxine tétanique sont notamment la technique de séroneutralisation de la toxine chez la souris et des épreuves sérologiques, telles que le dosage immuno-enzymatique (EIA). Comme la neutralisation est longue et coûteuse, l'EIA est la méthode la plus utilisée. Dans les enquêtes sérologiques, les taux d'anticorps protecteurs à l'EIA ont été définis comme étant supérieurs à des valeurs variant entre 0,10 et 0,15 UI/mL; la détermination du seuil exact fait l'objet d'une certaine controverse. Il est utile d'établir une corrélation entre les résultats des épreuves sérologiques et ceux de la technique de séroneutralisation, étant donné que cette dernière évalue la neutralisation effective *in vivo*.

Des taux protecteurs d'antitoxine s'observent chez presque tous les nourrissons et enfants en santé qui sont primovaccinés. La réponse immunitaire des prématurés se compare à celle des enfants nés à terme qui ont le même âge chronologique. Un essai comparatif randomisé à double insu mené en Amérique du Sud, en région rurale, a révélé que deux ou trois doses d'anatoxine tétanique administrées à des femmes en âge de procréer qui n'avaient pas préalablement été vaccinées protégeaient leurs bébés. L'efficacité des schémas d'administration standard de doses de rappel chez l'adulte avant l'exposition et après une blessure n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais randomisés, mais elle a été démontrée dans des études par observation au cours de la Deuxième Guerre mondiale.

La plupart des enfants infectés en période périnatale par le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) développent des taux d'antitoxine suffisants à la suite de l'administration de vaccins contenant l'anatoxine tétanique. La réponse immunitaire aux doses de rappel administrées aux adultes infectés par le VIH ou présentant d'autres troubles de l'immunité humorale est sous-optimale. L'immunité contre le tétanos se perd chez environ la moitié des patients qui subissent une chimiothérapie pour un lymphome ou une leucémie. Les patients qui subissent une greffe de moelle osseuse ou de cellules souches devraient recevoir deux nouvelles doses, 12 et 24 mois après l'intervention.

De très rares cas de tétanos ont été signalés chez des personnes ayant reçu une série vaccinale complète et présentant des anticorps neutralisants. Ces cas allaient de l'atteinte



légère ou localisée à l'atteinte grave. Les raisons avancées pour expliquer leur survenue incluent l'anéantissement des défenses de l'hôte par de grandes quantités de toxines, la suppression sélective de la réponse immunitaire ou des différences antigéniques entre la toxine et l'anatoxine.

## Indications

Il est recommandé que tous les Canadiens et les Canadiennes soient primovaccinés à l'aide de l'anatoxine au cours de l'enfance, puis reçoivent des doses de rappel tous les 10 ans. Les adultes qui n'ont pas déjà été primovaccinés ont besoin de trois doses dans le cadre d'un schéma de primovaccination pour les adultes (voir la section Calendrier et posologie).

Il convient de vacciner contre le tétanos les patients guéris de cette maladie, car l'infection ne confère pas d'immunité.

## Calendrier et posologie

La dose recommandée pour les différentes formes d'anatoxine tétanique homologuées au Canada est de 0,5 mL. Chez les enfants de < 7 ans, l'anatoxine tétanique est habituellement combinée à l'anatoxine diphtérique, au vaccin acellulaire contre la coqueluche, au vaccin inactivé contre la poliomyélite et au vaccin contre *H. influenzae* de type b. Chez les sujets de  $\geq 7$  ans, la préparation recommandée est une formulation pour adultes associant les anatoxines diphtérique et tétanique (dT, adsorbée ou dT-Polio).

Chez les enfants de < 7 ans, la primovaccination à l'aide de l'anatoxine tétanique adsorbée consiste, au Canada, en l'administration d'une dose à l'âge de 2, 4 et 6 mois, et d'une quatrième dose à 18 mois. Si la quatrième dose a été administrée avant le quatrième anniversaire, une dose de rappel est également administrée entre 4 et 6 ans (entrée à l'école). Les calendriers vaccinaux prévus pour les enfants non vaccinés au cours de la petite enfance figurent aux tableaux 2 et 3 de la partie 2 : A. Calendriers de vaccination recommandés pour les nourrissons et les enfants. Chez les adultes recevant une primovaccination, les deux premières doses d'anatoxine (administrées de préférence sous la forme dT) devraient être données à un intervalle de 4 à 8 semaines, et la troisième, de 6 à 12 mois plus tard.

## Voie d'administration

L'anatoxine tétanique est administrée par voie intramusculaire.

## Doses de rappel et revaccination

Pour maintenir l'immunité antitétanique après la primovaccination, il est recommandé d'administrer des doses de rappel de dT tous les 10 ans. Des rappels plus fréquents peuvent provoquer des réactions locales et générales graves. Certains spécialistes ont laissé entendre que les rappels pourraient être moins fréquents, étant donné que les cas de tétanos sont rares chez les sujets primovaccinés qui n'ont pas reçu de doses de rappel

tous les 10 ans. À la lumière de cette observation, il a été proposé de réexaminer l'état vaccinal au moins une fois à l'âge adulte, p. ex., à 50 ans, et d'administrer une dose de dT à toute personne qui n'en a pas reçu au cours des 10 dernières années. Toutefois, la recommandation que maintient le CCNI en ce qui concerne le rappel tous les 10 ans se fonde sur le fait que les taux d'anticorps diminuent avec l'âge et qu'une seule dose de rappel pourrait ne pas procurer des niveaux protecteurs aux personnes plus âgées.

Lorsqu'une personne compte se rendre dans un pays en développement où elle ne pourra pas nécessairement obtenir, au besoin et sans risque, l'anatoxine tétanique, il peut être prudent de lui offrir, à titre préventif, une dose de rappel anticipée avant son départ, si la dernière dose remonte à plus de 5 ans.

## Conditions d'entreposage

Les préparations d'anatoxine devraient être entreposées dans un réfrigérateur, à une température variant entre 2 °C et 8 °C. Elles ne devraient pas être congelées et celles qui le sont devraient être éliminées.

## Prévention post-exposition du tétanos dans le contexte du traitement des plaies

Les recommandations concernant l'utilisation des agents immunisants dans le traitement des plaies sont résumées dans le tableau. Il importe de vérifier le nombre de doses d'anatoxine déjà reçues et le temps écoulé depuis la dernière dose. Si une dose de rappel est nécessaire, il est préférable d'envisager l'utilisation d'une préparation associant les anatoxines diphtérique et tétanique, formulée à l'intention des adultes (dT). Le nettoyage et le débridement des plaies sont indispensables, et une antibiothérapie peut être envisagée.

Certaines personnes présentant un trouble de l'immunité humorale, notamment les personnes infectées par le VIH, peuvent ne pas avoir la réaction désirée à l'anatoxine tétanique. Il convient alors d'utiliser des immunoglobulines antitétaniques (TIG) en plus de l'anatoxine tétanique, si la plaie n'est pas propre, peu importe le temps écoulé depuis le dernier rappel.

## Administration simultanée d'autres vaccins

Les préparations d'anatoxine tétanique peuvent être administrées en même temps que d'autres vaccins si cette façon de procéder est plus avantageuse.

## Effets secondaires

Les effets secondaires de la primovaccination à l'aide de l'anatoxine tétanique sont rares, surtout chez l'enfant. Chez l'adulte, ils deviennent plus fréquents avec l'âge. Après l'administration d'une dose de rappel, il est fréquent d'observer une tuméfaction et un érythème locaux. Les réactions locales sévères sont rares et elles peuvent être associées à des taux élevés d'antitoxine circulante, qui sont généralement attribuables à une

## Prophylaxie antitétanique recommandée dans le traitement des plaies

Antécédents de vaccination contre le tétanos	Plaies mineures propres		Autres plaies	
	dT*	TIG†	dT	TIG
Incertain ou < 3 doses d'une série vaccinale**	Oui	Non	Oui	Oui
≥ 3 doses d'une série vaccinale**	Non‡	Non	Non§	Non¶

Nota : La présentation du tableau a changé depuis la dernière édition, mais les recommandations demeurent les mêmes.

\* Anatoxines diphtérique et tétanique en formulation pour adultes. Si le patient a < 7 ans, un vaccin contenant l'anatoxine tétanique est administré dans le cadre du programme de vaccination systématique des enfants.

† Immunoglobulines antitétaniques et dT injectés à des points différents.

\*\* La série vaccinale antitétanique est décrite dans le texte (Calendrier et posologie).

‡ Oui, si > 10 ans se sont écoulés depuis le dernier rappel.

§ Oui, si > 5 ans se sont écoulés depuis le dernier rappel. Des rappels plus fréquents ne sont pas requis et ils peuvent être associés à des effets secondaires plus importants. Le vaccin bivalent dT n'est pas considéré comme beaucoup plus réactogène que le vaccin T monovalent, et il est indiqué dans ce cas. Il faut informer le patient que le vaccin dT lui a été administré.

¶ Oui, si les sujets présentent un trouble grave de l'immunité humorale (p. ex., infection à VIH, agammaglobulinémie), car la réaction immunitaire à l'anatoxine tétanique peut être sous-optimale.

surimmunisation. Une adénopathie s'observe occasionnellement. La fièvre est un effet secondaire peu courant qui se manifeste habituellement dans les cas de réactions locales marquées. Des réactions générales, telles qu'une urticaire généralisée, une anaphylaxie, une maladie sérique ou une neuropathie du plexus brachial, ont rarement été signalées. Il peut être difficile d'imputer des effets secondaires à l'anatoxine tétanique si d'autres antigènes sont présents dans la préparation.

Le trismus associé à l'anatoxine tétanique n'a été observé que dans de rares cas. L'issue a été favorable et la pathogenèse demeure inexpliquée.

### Contre-indications et précautions

L'anatoxine tétanique ne doit pas être administrée systématiquement si la dernière dose de rappel remonte à < 5 ans.

On ne doit pas administrer d'anatoxine tétanique si une dose antérieure a provoqué une réaction générale (notamment une hypersensibilité ou un effet neurologique) grave.

Les personnes qui ont présenté des réactions locales graves ou une forte fièvre après une dose d'anatoxine tétanique ne doivent pas recevoir une autre dose avant au moins 10 ans. Dans de tels cas, on peut envisager d'utiliser de l'anatoxine simple pour les rappels suivants, puisqu'on signale moins de réactions associées à cette préparation qu'à la forme adsorbée. Lorsque l'emploi d'anatoxine tétanique est contre-indiqué chez un

sujet présentant une plaie majeure ou souillée, il est recommandé d'administrer des immunoglobulines antitétaniques.

Avant de donner un vaccin plurivalent, il importe de s'assurer qu'il n'existe aucune contre-indication à l'administration d'un des composants du vaccin.

Rien n'indique que l'anatoxine tétanique soit tératogène; il est toutefois prudent d'attendre le deuxième trimestre de la grossesse avant d'administrer une dose prévue au calendrier, afin d'éviter le risque théorique d'une relation avec quelque anomalie congénitale observée. Si une plaie constitue un terrain propice pour le tétanos chez une femme enceinte, il faut suivre les recommandations du tableau. On peut observer des cas de tétanos néonatal chez les bébés de mères non vaccinées qui sont nés dans de mauvaises conditions d'asepsie.

## Références choisies

- Bardenheier B, Prevots DR, Khetsuriani N et coll. *Tetanus surveillance – United States, 1995-1997*. MMWR 1998;47(SS-2):1-13.
- Fiorillo L, Robinson JL. *Localized tetanus in a child*. Ann Emerg Med 1999;33:460-63.
- Katz K, Walmsley S. *Postoperative tetanus: a case report*. Can Med Assoc J 2000;163(5):571-73.
- Mayand C, Loupi E, Charara O et coll. *Trismus et vaccination antitétanique*. Arch Pediatr 1999;6(7):752-54.
- Shimoni Z, Dobrousin A, Cohen J et coll. *Tetanus in an immunised patient*. BMJ 1999;319:1049.
- Wassilak SGF, Orenstein WA, Sutter RW. *Tetanus toxoid*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA, eds. *Vaccines*. 3<sup>e</sup> édition. Philadelphie : W.B. Saunders 1999:441-74.
- Yuan L, Lau W, Thipphawong J et coll. *Diphtheria and tetanus immunity among blood donors in Toronto*. Can Med Assoc J 1997;156:985-90.

## Vaccin BCG

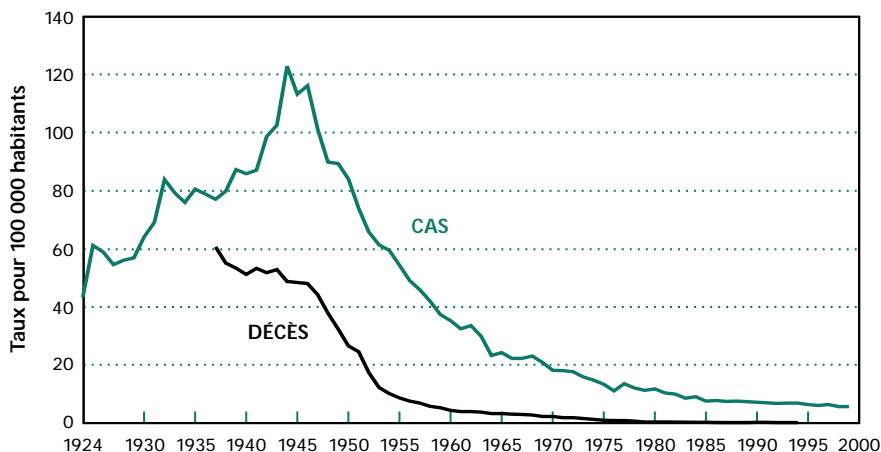
La mortalité et la morbidité associées à la tuberculose ont diminué considérablement au Canada depuis la Seconde Guerre mondiale (voir la figure). On a observé une baisse de 35 % dans le nombre de cas de tuberculose signalés entre 1980 (2 762 cas) et 1998 (1 798 cas). Entre 1994 et 1998, 1 929 cas ont été déclarés en moyenne chaque année. En 1998, le taux d'incidence chez les enfants de < 5 ans était de 4,2 pour 100 000 habitants.

Parmi les maladies infectieuses, la tuberculose est une des principales causes de mortalité et de morbidité dans le monde. On est de plus en plus préoccupé à l'échelle mondiale par l'émergence de souches résistantes aux médicaments, qui risquent de rendre de nouveau la tuberculose incurable; de plus, la propagation du virus de l'immunodéficience humaine (VIH) a pour effet d'accélérer la réapparition de la maladie. En 1993, l'Organisation mondiale de la Santé a déclaré la tuberculose comme étant une «urgence mondiale».

L'incidence de la tuberculose au Canada varie d'une région à l'autre. Les taux augmentent avec l'âge pour les deux sexes, mais particulièrement chez les hommes. Parmi les groupes les plus à risque, mentionnons les Autochtones et les immigrants provenant de zones endémiques. D'autres personnes courent également un risque élevé, notamment celles qui sont infectées simultanément par le VIH et le bacille tuberculeux, les contacts étroits des cas de tuberculose non traitée, les personnes âgées et les sans-abri.

Les mesures de lutte contre la tuberculose comprennent 1) l'identification précoce des cas de tuberculose active (infectieuse) et le traitement jusqu'à la guérison de chacun des cas; 2) l'utilisation adéquate de la chimioprophylaxie chez les sujets infectés par

**Tuberculose – Cas signalés, 1924-1999,  
et décès signalés, 1937-1998, Canada**



*Mycobacterium tuberculosis* mais non atteints de tuberculose active; 3) des mesures appropriées de lutte contre l'infection dans les établissements de santé et d'autres établissements en vue de prévenir les infections nosocomiales ou institutionnelles; et 4) l'administration du vaccin BCG à certains groupes de la population.

## Préparations vaccinales homologuées

Le vaccin BCG (bacille Calmette-Guérin) est une suspension préparée à partir d'une souche vivante atténuée de *M. bovis*. On peut l'obtenir sous forme de préparation lyophilisée pour utilisation intradermique ou intracutanée. Les instructions fournies dans la notice du fabricant concernant la dilution et l'administration du vaccin doivent toujours être respectées, en particulier lorsque le vaccin BCG est administré à des enfants de < 2 ans, étant donné que la dose est alors réduite.

## Efficacité et immunogénicité

Il existe aujourd'hui dans le monde de nombreux vaccins BCG. Ils ont tous été obtenus à partir de la souche originale, mais ils diffèrent sur les plans de leur immunogénicité, de leur efficacité et de leur réactogénicité. Des études sur le terrain ont montré notamment que le degré de protection offert par divers vaccins BCG pouvait varier grandement. Une méta-analyse récente de 13 études prospectives a révélé une efficacité générale de 51 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : 30 % à 66 %) pour la prévention de la tuberculose et de 71 % (IC à 95 % : 47 % à 84 %) en ce qui concerne les décès dus à la tuberculose. Une analyse des données de 10 études cas-témoins a démontré des résultats semblables, l'efficacité du vaccin contre la tuberculose ayant été estimée à 50 % (IC à 95 % : 36 % à 61 %). Dans les méta-analyses, l'effet protecteur était plus important chez les nourrissons et les enfants que chez les adultes. Des études auprès de nouveau-nés ou de nourrissons qui avaient reçu le BCG ont également mis en évidence un effet protecteur accru. Ces études concordent avec deux études cas-témoins menées auprès de populations autochtones canadiennes. Cinq études sur la méningite tuberculeuse ont fait état d'un effet protecteur de 64 % (IC à 95 % : 30 % à 82 %).

Plus la région est éloignée de l'équateur, plus l'effet protecteur de la vaccination augmente. La signification de cette observation n'est pas claire à l'heure actuelle. On a examiné un grand nombre de facteurs pour tenter d'expliquer les différences entre les études, dont la souche du BCG, une infection causée par des mycobactéries non tuberculeuses, le climat, les conditions d'entreposage du vaccin, la vitamine D et l'action de la lumière solaire, et certains facteurs inhérents à la génétique de la population. Dans les méta-analyses, les différences dans les souches du BCG n'étaient pas un facteur de risque indépendant. Pour l'heure, on ne peut expliquer clairement les différences entre les études ni les différences dans la durée de l'immunité lorsque l'efficacité du vaccin a été établie.

Les vaccins BCG disponibles au Canada sont autorisés en raison de leur capacité à produire une réaction positive à l'épreuve tuberculique. Les personnes qui reçoivent le BCG dans le cadre d'une immunisation visant à prévenir la tuberculose développent habituellement une réaction positive au test tuberculique (épreuve de Mantoux).

Cependant, aucun lien net n'a été établi entre le développement d'une hypersensibilité cutanée retardée et la protection contre la tuberculose.

Le BCG ne confère pas une protection absolue ni permanente contre la tuberculose. On ne devrait donc pas écarter ce diagnostic chez une personne vaccinée qui présente une histoire, des signes ou des symptômes évocateurs de la tuberculose.

## Préparations pour l'immunothérapie

Les préparations lyophilisées de BCG pour instillation intravésicale aux patients souffrant d'un cancer *in situ* primitif ou récidivant de la vessie contiennent des doses beaucoup plus fortes et ne doivent **pas** être utilisées à des fins de vaccination.

## Indications

Parce que le vaccin BCG entraîne un virage de la réaction tuberculique (de négatif à positif), il faut soupeser soigneusement les avantages de la vaccination par rapport à la perte éventuelle de cet important outil de diagnostic de l'infection par *M. tuberculosis*. Au Canada, les taux de tuberculose sont relativement faibles et le test tuberculique est devenu un outil de plus en plus utile pour les études épidémiologiques, la recherche de cas et le diagnostic. Aux États-Unis, l'augmentation du taux de tuberculose multirésistante a amené la réévaluation de l'utilisation du BCG dans certains milieux comme intervention primaire, mais on n'a pas élargi les critères de manière à favoriser un usage plus répandu de ce vaccin.

Le vaccin BCG ne devrait être administré qu'aux personnes présentant une réaction tuberculique négative (Mantoux 5 TU PPD-S). Il n'y a pas lieu de faire passer le test tuberculique aux nourrissons de < 6 semaines avant de leur administrer le vaccin BCG étant donné qu'ils ne présentent aucune réaction à cet âge.

L'immunisation avec le vaccin BCG ne préviendra pas l'apparition d'une tuberculose active chez les sujets qui sont déjà infectés par *M. tuberculosis*.

Le vaccin BCG est recommandé pour les personnes suivantes :

- Les nourrissons et les enfants qui appartiennent à des groupes où le taux de primo-infection est élevé, c.-à-d. plus de 1 % par année, lorsque d'autres mesures de lutte contre la maladie se sont révélées inefficaces.
- Les nourrissons et les enfants présentant une réaction tuberculique négative qui courent un grand risque d'être exposés étroitement et durant des périodes prolongées à des cas de tuberculose pulmonaire infectieuse non traités ou traités de façon inadéquate (par exemple, en raison d'une multirésistance) et qui ne peuvent être retirés du milieu à risque ou faire l'objet d'une chimioprophylaxie à long terme.
- Les personnes fréquemment exposées à des cas de tuberculose active non traités ou traités de façon inadéquate dans des situations où les mesures préventives habituelles ne peuvent être appliquées ou l'ont été sans succès, par exemple, lorsque la souche bactérienne est multirésistante.

- On peut envisager d'administrer le BCG aux travailleurs de la santé (y compris le personnel des laboratoires médicaux) qui courent un risque élevé d'être exposés aux bacilles tuberculeux, en particulier à des souches résistantes aux médicaments, lorsque des mesures de protection contre l'infection sont inefficaces ou impossibles à appliquer. Il est recommandé de consulter un spécialiste de la tuberculose ou des maladies infectieuses de la région avant d'administrer le BCG.
- On peut envisager d'administrer le BCG aux voyageurs qui prévoient séjourner durant une longue période dans des régions où la prévalence de la tuberculose est élevée, en particulier lorsque des épreuves cutanées ou une chimioprophylaxie appropriée ne peuvent être appliquées ou lorsque la résistance primaire de *M. tuberculosis* à l'isoniazide est élevée. On recommande aux voyageurs de consulter un spécialiste de la médecine des voyages ou des maladies infectieuses avant de décider de recevoir ou non le BCG.

## Réponse vaccinale habituelle

L'apparition d'un érythème, d'une papule ou d'une ulcération superficielle 3 à 6 semaines après l'injection du BCG par voie intradermique témoigne habituellement de l'efficacité de la vaccination. Les lésions présentes au site d'injection s'accompagnent normalement d'une adénopathie régionale. De l'avis de la plupart des spécialistes, l'apparition d'une pustule et d'une cicatrice typiques au site d'injection indique que le vaccin a conféré la protection voulue.

La relation entre une réaction tuberculinique positive et le degré de protection offerte par le BCG n'a pas encore été bien étudiée. La majorité des personnes vaccinées selon les méthodes actuelles présentent néanmoins une réaction tuberculinique positive pendant environ 5 ans. L'intensité de la réaction tuberculinique diminue avec le temps. Certaines infections virales, en particulier la rougeole, peuvent atténuer la réaction tuberculinique ou la rendre négative temporairement.

## Doses de rappel et revaccination

La décision d'administrer des doses de rappel n'est pas recommandée et devrait être prise après consultation des spécialistes régionaux de la tuberculose ou des maladies infectieuses. Il faudrait cesser d'utiliser les tests tuberculiniques pour faciliter la prise de cette décision.

## Conditions d'entreposage

Les vaccins doivent être protégés de la chaleur et de la lumière directe du soleil et entreposés conformément aux instructions du fabricant, habituellement à une température n'excédant pas 5 °C. Le vaccin lyophilisé reconstitué devrait être conservé au réfrigérateur et jeté s'il n'est pas utilisé dans les 8 heures qui suivent sa reconstitution.



## Administration simultanée d'autres vaccins

Le BCG ne devrait pas être donné moins de 4 semaines après l'administration d'un vaccin à virus vivant, car il est connu que ce type de vaccins inhibe la réaction tuberculique.

## Effets secondaires

Les effets secondaires sont plus fréquents chez les jeunes vaccinés (nourrissons par opposition aux enfants plus âgés) et sont souvent attribuables à une mauvaise technique d'administration du vaccin (surtout une dilution incorrecte). La plupart des réactions sont habituellement bénignes et ne nécessitent aucun traitement. Avec la dose de vaccin administrée actuellement, le taux d'incidence de ces réactions est maintenant inférieur à 2 % chez les nourrissons.

Au nombre des réactions courantes figurent une ulcération cutanée au site d'injection qui persiste ou s'étend, une adénite inflammatoire et la formation d'une chéloïde. Des réactions modérément graves peuvent se produire, mais les effets secondaires graves sont très rares. Le taux d'événements de ce type semble varier selon la souche du vaccin, la dose, la technique de vaccination et l'âge du sujet. Des réactions modérément graves, comme une lymphadénite importante ou une adénite suppurée, sont observées chez 0,2 à 4,0 vaccinés sur 1 000.

L'infection disséminée par le BCG, qui peut être mortelle, est très rare (environ 1 vacciné sur 1 000 000) et survient presque exclusivement chez les personnes qui présentent un déficit immunitaire. Entre 1993 et 1998, trois cas semblables (dont deux mortels) sont survenus au Canada chez des nourrissons présentant un déficit immunitaire important. Un cas était associé à l'infection par le VIH. Un certain nombre de cas d'ostéite ou d'ostéomyélite graves peuvent être signalés, quoiqu'ils soient très rares.

## Contre-indications

Le vaccin BCG est contre-indiqué chez les personnes souffrant d'une immunodéficience, y compris celles infectées par le VIH, celles qui présentent un déficit immunitaire dû à un cancer et celles dont la fonction immunitaire est altérée par suite d'une corticothérapie, d'une chimiothérapie ou d'une radiothérapie. Il est également contre-indiqué dans le cas des personnes qui souffrent d'une affection cutanée ou de brûlures étendues. Le BCG est aussi contre-indiqué aux personnes dont la réaction cutanée à la tuberculine est positive, bien que le vaccin ait souvent été administré sans problème à ces personnes.

Bien qu'aucun effet nocif n'ait été observé chez le fœtus, il est préférable de ne pas administrer le vaccin pendant la grossesse, mais d'attendre plutôt après l'accouchement.

Le vaccin BCG ne devrait pas être administré aux personnes qui prennent des médicaments antituberculeux parce que ceux-ci peuvent être actifs contre la souche vaccinale.

## Autres considérations

Il est impossible de distinguer une réaction tuberculique positive due au vaccin BCG d'une réaction attribuable à une infection. Voici un extrait de la 5<sup>e</sup> édition des Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse\*, qui fournit de l'aide pour l'interprétation des réactions :

«Plusieurs groupes de la population peuvent avoir reçu le BCG, notamment des immigrants issus de plusieurs pays européens et de la plupart des pays en développement. Au Canada, de nombreux Autochtones ainsi qu'un grand nombre de personnes nées au Québec et à Terre-Neuve entre 1940 et le début des années 1980 ont reçu ce vaccin.

Selon des études menées au Canada et dans plusieurs autres pays, si le BCG a été reçu pendant la petite enfance (la première année de vie), il est fort peu probable qu'il causera des réactions à la tuberculine de 10 mm ou plus après l'âge de 2 ou 3 ans. Par conséquent, on peut faire abstraction des antécédents de vaccination par le BCG pendant la petite enfance pour tous les groupes de population lorsqu'on interprète une réaction à la tuberculine de 10 mm ou plus.

Chez les enfants vaccinés entre les âges de 2 et 5 ans, une réaction persistante se produit chez 10 % à 15 % des sujets, même 20 à 25 ans plus tard. Chez les sujets vaccinés à l'âge de 6 ans ou plus (c'est-à-dire les enfants d'âge scolaire), jusqu'à 25 % auront une réaction positive persistante. Les réactions attribuables au BCG peuvent mesurer jusqu'à 25 mm et même plus. Par conséquent, si la personne a été immunisée après la première année de vie, le BCG peut être une cause importante de réaction faussement positive au test tuberculique, surtout dans les populations où la prévalence théorique de l'infection tuberculeuse (c'est-à-dire les vraies réactions positives) est inférieure à 10 %. Cela signifie que dans la population générale des Canadiens non-autochtones et d'immigrants originaires de pays industrialisés qui ont reçu le BCG après l'âge de 2 ans, une réaction positive serait vraisemblablement davantage attribuable à la vaccination qu'à une véritable infection.

En revanche, dans les populations où la prévalence de la tuberculose est élevée, comme parmi les immigrants originaires de pays où la tuberculose est endémique, les Autochtones du Canada, ou les personnes qui ont eu des contacts étroits avec un cas de tuberculose active, il est plus probable qu'il s'agisse d'une vraie infection que d'une réaction faussement positive, et il ne faudrait pas tenir compte d'une vaccination antérieure par le BCG. Un autre groupe pour lequel il faut aussi faire abstraction du BCG est celui des personnes à haut risque de développer la maladie évolutive si elles étaient infectées, comme les personnes qui présentent un déficit immunitaire, une insuffisance rénale, un diabète, une infection au VIH ou les patients dont les radiographies pulmonaires mettent en évidence des anomalies évocatrices d'une tuberculose latente.»

\* Réimpression autorisée des *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse*, 5<sup>e</sup> édition, Ottawa, Association pulmonaire du Canada, 2000.

## Références choisies

- Brewer TF, Colditz GA. *Relationship between bacille Calmette-Guérin (BCG) strains and the efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis*. Clin Infect Dis 1995;20:126-35.
- Association pulmonaire du Canada. *Normes canadiennes pour la lutte antituberculeuse, 5<sup>e</sup> éd.* Ottawa, 2000.
- Ciesielski SC. *BCG vaccination and the PPD test: what the clinician needs to know*. J Fam Pract 1995;40:76-80.
- Colditz GA, Berkey CS, Mosteller F et coll. *The efficacy of bacillus Calmette-Guérin vaccination of newborns and infant in the prevention of tuberculosis: meta-analyses of the published literature*. Pediatrics 1995;96:29-35.
- Colditz GA, Brewer TF, Berkey CS et coll. *Efficacy of BCG vaccine in the prevention of tuberculosis*. JAMA 1994;271:698-702.
- Fine PE. *Bacille Calmette-Guérin vaccines: a rough guide*. Clin Infect Dis 1995;20:11-14.
- Global tuberculosis programme and global programme on vaccines*. Statement on BCG revaccination for the prevention of tuberculosis. Wkly Epidemiol Rec 1995;70:229-31.
- Houston S, Fanning A, Soskoline C et coll. *The effectiveness of bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination against tuberculosis: a case-control study in treaty Indians, Alberta, Canada*. Am J Epidemiol 1990;131:340-48.
- Lotte A, Wasz-Hockert O, Poisson N et coll. *BCG complications*. Adv Tuberc Res 1984;21:107-93.
- O'Brien KL, Ruff AJ, Louis MA et coll. *Bacille Calmette-Guérin complications in children born to HIV-1 infected women with a review of the literature*. Pediatrics 1995;95:414-18.
- Pabst HF, Godel J, Grace M et coll. *Effect of breast-feeding on immune response to BCG vaccination*. Lancet 1989;1:295-97.
- Roche PW, Triccas JA, Winter N. *BCG vaccination against tuberculosis: past disappointments and future hopes*. Trends Microbiol 1995;3:397-401.
- Watson JM. *BCG — mass or selective vaccination?* J Hosp Infect 1995;30 (June suppl):508-13.

## Vaccin contre le choléra

Le choléra est une infection bactérienne aiguë qui se manifeste par une diarrhée liquide profuse. Il provoque une déshydratation rapide et parfois un choc hypovolémique qui peut être mortel. La maladie est causée par une entérotoxine produite par le *Vibrio cholerae*. Deux sérogroupes, soit le 01 et le 0139 (Bengale), ont été mis en cause dans des épidémies humaines. Dans le séro groupe 01, on retrouve les biotypes classique et El Tor.

Le taux de mortalité, qui peut dépasser 50 % en l'absence de traitement, est généralement inférieur à 1 % si les patients sont traités correctement. Ce traitement consiste habituellement en une réhydratation par voie orale ou parentérale. L'infection est associée à de mauvaises conditions d'hygiène et résulte généralement de l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés, en particulier des coquillages et des poissons crus ou insuffisamment cuits.

Le tableau clinique est très varié, les cas bénins et asymptomatiques étant plus fréquents que les cas graves. Le ratio cas symptomatiques/cas asymptomatiques varie d'une souche à l'autre. Dans les infections dues au biotype El Tor, ce ratio (1:50) est beaucoup plus faible que dans les infections cholériques dues au biotype classique (1:5). L'humain est le seul hôte naturel connu.

Le choléra est une maladie quarantenaire assujettie à des règlements sanitaires internationaux. Cette maladie doit être déclarée à l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) dans les 24 heures par l'intermédiaire de la Division de la quarantaine et de la santé des migrants de Santé Canada. Il faut avertir immédiatement cette dernière de tout cas suspect en composant le 613-957-3236 (en dehors des heures ouvrables, joindre le médecin de garde au 613-545-7661).

## Épidémiologie

La septième pandémie de choléra a débuté en 1961, année où le *V. cholerae* du biotype El Tor a gagné successivement l'Asie du Sud, le Moyen-Orient, l'Europe de l'Est et, en 1970, l'Afrique. En 1991, le biotype El Tor a causé une épidémie au Pérou, qui s'est propagée à d'autres pays de l'Amazonie et de l'Amérique centrale.

Durant les années 90, une nouvelle souche du virus cholérique, appartenant au séro groupe 0139 (Bengale), a provoqué une épidémie, qui a débuté en Inde et au Bangladesh, sur les bords de la baie du Bengale. Cette épidémie s'est propagée à d'autres pays en Asie, mais n'a pas franchi les limites de la région.

Au Canada, trois cas de choléra ont été signalés en 1998 et, selon des données préliminaires de surveillance, aucun cas n'aurait été enregistré en 1999 et cinq (non confirmés) auraient été déclarés en 2000. Entre 1993 et 1997, 23 cas dus au biotype El Tor ou Ogawa ont été recensés. Bien que les données sur les déplacements ne soient pas disponibles pour tous les cas, les destinations fréquentées incluent le El Salvador, le Mexique, la République dominicaine, l'Inde et le Pakistan. Bon nombre de ces voyageurs avaient visité des résidences privées. Comme on pouvait s'y attendre dans un pays comme le

Canada, bénéficiant d'installations sanitaires modernes, de bonnes conditions d'hygiène et de réseaux d'approvisionnement en eau de bonne qualité et où le risque de transmission est faible, aucune transmission secondaire n'a été observée.

La prévention du choléra chez les voyageurs repose davantage sur les précautions avec l'eau et les aliments et le respect des mesures d'hygiène, que sur la vaccination.

## Préparations vaccinales homologuées

Le vaccin oral vivant atténué contre le choléra CVD 103-HgR (Mutacol<sup>®</sup>), est homologué au Canada pour usage chez les adultes et les enfants de > 2 ans. Des souches clonées d'une souche de *V. cholerae* sont utilisées dans sa préparation. Le vaccin contient également de l'aspartame (un dérivé de la phénylalanine), qui est ajoutée comme édulcorant. La solution tampon contient du bicarbonate de soude, de l'acide ascorbique et du lactose, qui servent à neutraliser l'acide gastrique.

Il n'existe actuellement aucun vaccin contre le choléra qui confère une protection contre la souche 0139 Bengale qu'on trouve en Asie du Sud.

Le vaccin CVD 103-HgR n'offre **pas** de protection contre la diarrhée due à *Escherichia coli* (ECET), qui est une cause fréquente de diarrhée chez les voyageurs. Un vaccin expérimental oral contenant la sous-unité B de la toxine du choléra et la bactérie cholérique entière inactivée (BS-WC), qui n'est **pas** actuellement homologué au Canada, pourrait conférer une certaine protection contre la diarrhée due à ECET de même que contre le choléra.

Un vaccin oral vivant atténué contre le choléra associé à un vaccin contre la typhoïde (Colertif Berna<sup>®</sup>) a été homologué mais n'est pas actuellement distribué au Canada.

Le vaccin parentéral inactivé contre le choléra a une efficacité limitée de courte durée et n'est **pas** recommandé pour les Canadiens qui se rendent dans des zones endémiques.

**Remarque : le présent chapitre ne traite que du vaccin oral contre le choléra CVD 103-HgR.**

## Efficacité et immunogénicité

Des taux de séroconversion supérieurs à 90 % ont été signalés après l'administration par voie orale d'une seule dose du vaccin. La séroconversion survient dès le 8<sup>e</sup> jour après la vaccination et persiste 6 mois. Des études d'efficacité ont été effectuées chez des volontaires exposés aux deux biotypes et sérogroupes de *V. cholerae*. La protection contre le biotype classique a été mise en évidence chez 82 % à 100 % des sujets et la protection contre le biotype El Tor chez 62 % à 67 % des sujets exposés. Même lorsque le vaccin n'offrait pas une protection complète, aucun volontaire n'a perdu plus d'un litre de liquide diarrhéique en 24 heures.

Ce vaccin ne protège **pas** contre la souche 0139 Bengale.

## Indications

Les voyageurs devraient prendre les précautions nécessaires pour éviter toute exposition (par contact ou ingestion) à des aliments ou à de l'eau potentiellement contaminés, étant donné que toutes les personnes vaccinées ne seront pas complètement protégées contre le choléra. C'est particulièrement le cas des voyageurs qui se rendent dans des zones où la souche 0139, pour laquelle il n'existe pas de vaccin, est endémique.

L'OMS indique que, depuis 1992, aucun pays ni territoire n'exige de certificat de vaccination contre le choléra. Le vaccin contre le choléra n'est plus exigé ni même recommandé pour la grande majorité des voyageurs canadiens. Les personnes qui s'en tiennent aux itinéraires touristiques habituels dans les pays où sévit le choléra ne courent à peu près pas de risque de contracter cette infection.

Les voyageurs qui pourraient être à risque accru (p. ex., les professionnels de la santé qui travaillent dans les régions endémiques ou les travailleurs dans des camps de réfugiés) pourraient tirer profit de la vaccination. Une évaluation individuelle détaillée du risque doit être effectuée afin de déterminer quels voyageurs devraient être vaccinés.

## Voie d'administration

Le vaccin oral contre le choléra est administré en dose unique avec sa solution tampon, mélangée dans de l'eau froide ou tiède. Le vaccin doit être pris 1 heure avant un repas.

## Doses de rappel et revaccination

La dose optimale de rappel et l'intervalle optimal entre les doses n'ont pas encore été déterminés. Le fabricant recommande cependant qu'une nouvelle dose soit administrée tous les 6 mois, si cela semble nécessaire.

## Test sérologique

Aucun test sérologique pré- ou post-immunisation n'est recommandé.

## Conditions d'entreposage

Le vaccin oral contre le choléra (CVD 103-HgR) doit être conservé à une température située entre 2 °C et 8 °C dans un endroit sec et protégé de la lumière; il ne doit pas être congelé. Le vaccin reconstitué doit être ingéré le plus rapidement possible après avoir été préparé.

## Administration simultanée d'autres vaccins

L'administration du vaccin oral contre la typhoïde (Ty21a) en capsules et du vaccin oral contre le choléra devrait être espacée d'au moins 8 heures. Le vaccin oral contre la typhoïde offert en sachets peut être pris en même temps que le vaccin oral contre le choléra, les deux vaccins étant alors mélangés ensemble, en utilisant un seul sachet de tampon.

On ne prévoit pas que l'administration concomitante du vaccin oral contre le choléra et de vaccins inactivés pose des problèmes. L'administration simultanée du vaccin oral contre la poliomyélite (qui n'est plus utilisé au Canada) ou du vaccin contre la fièvre jaune n'entrave pas la réponse immunitaire au vaccin oral contre le choléra.

## Effets secondaires

Des essais comparatifs randomisés portant sur plusieurs milliers de sujets ont été effectués dans un certain nombre de zones où le choléra est endémique et non endémique et ont mis en évidence l'innocuité du vaccin CVD 103-HgR (Mutacol®). Le profil des effets secondaires était similaire chez les sujets vaccinés et ceux qui avaient reçu un placebo. Au nombre de ces effets figuraient les nausées, les crampes abdominales et la diarrhée, qui étaient toutes bénignes et de courte durée.

## Contre-indications et précautions

L'administration d'autres doses est contre-indiquée dans les cas d'hypersensibilité au vaccin et aux composantes de la solution tampon. Les patients atteints de phénylcétonurie doivent savoir que le vaccin contient de l'aspartame (un dérivé de la phénylalanine), chaque sachet à double compartiment renfermant 17 mg de phénylalanine.

Le vaccin ne doit pas être administré durant une maladie fébrile aiguë ni dans les cas de maladie gastro-intestinale aiguë.

Seule une quantité minimale de micro-organismes contenus dans le vaccin est excrétée, et la transmission aux personnes qui sont en contact avec le sujet vacciné est peu probable.

**Usage chez les enfants :** étant donné que l'innocuité du vaccin oral contre le choléra n'a pas été établie chez les enfants de < 2 ans, son usage n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

**Usage chez les femmes enceintes et les mères qui allaitent :** il n'existe aucune donnée sur l'innocuité du vaccin durant la grossesse. Comme il s'agit d'un vaccin vivant, il devrait être administré avec prudence aux femmes enceintes et aux mères qui allaitent. Une analyse risques/bénéfices devrait être effectuée avant de procéder à la vaccination. On ignore si le vaccin est excrété dans le lait humain.

**Usage chez les personnes immunodéprimées :** on ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité du vaccin chez ces sujets; il faut donc l'administrer avec prudence aux personnes immunodéprimées ou ayant reçu un traitement immunosuppresseur. Il convient d'évaluer les risques individuels afin de déterminer si une vaccination est indiquée.

## Autres considérations

**Administration simultanée d'antibiotiques ou d'antipaludéens :** les antibiotiques peuvent réduire l'efficacité du vaccin. Les personnes sous antibiothérapie doivent attendre 7 jours après la fin du traitement avant de recevoir le vaccin oral contre le choléra.

La prophylaxie antipaludéenne, notamment la prise de chloroquine et de doxycycline, peut compromettre l'efficacité du vaccin. La prise de ces médicaments ne doit pas débuter moins de 7 jours après l'administration du vaccin oral contre le choléra.

La prophylaxie antipaludéenne consistant en la prise de méfloquine ou de proguanil n'entrave pas l'efficacité du vaccin oral contre le choléra et peut donc être administrée en même temps.

## Résumé des recommandations

1. Le vaccin oral contre le choléra (CVD 103-HgR) offre une protection contre le séro-groupe 01. Il ne protège pas contre le séro-groupe 0139 (souche Bengale).
2. L'usage du vaccin CVD 103-HgR n'est pas systématiquement recommandé pour la prévention du choléra chez la grande majorité des voyageurs qui se rendent dans des zones endémiques et il faut effectuer une évaluation détaillée du risque individuel pour déterminer si un voyageur court un risque accru de contracter le choléra (p. ex., les travailleurs humanitaires ou les professionnels de la santé oeuvrant dans les zones endémiques).
3. Le vaccin CVD 103-HgR ne semble pas conférer de protection contre la diarrhée du voyageur due à ECET.
4. On recommande aux voyageurs de suivre les recommandations du CCMTMV pour la prévention et le traitement de la diarrhée du voyageur.

## Références choisies

- Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages et Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration préliminaire conjointe concernant le vaccin oral contre le choléra*. RMTC 1998;24(DCC-5).
- Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages. *Déclaration sur la diarrhée du voyageur*. RMTC 2001;27(DCC-3):1-12.
- Cyrz SJ, Levine MM, Kaper JB et coll. *Randomized, double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the safety and immunogenicity of the live cholera vaccine strain CVD-HgR in Swiss adults*. Vaccine 1990;8:577-80.
- Monographie de drogue. *Mutachol Berna® vaccine – cholera vaccine live oral attenuated CVD 103-HgR manufactured by Swiss Serum and Vaccine Institute Berne*. Distributed by Berna Products Corporation, 1<sup>er</sup> mars 2000.
- Kotloff KL, Wasserman SS, O'Donnell S et coll. *Safety and immunogenicity in North Americans of a single dose of live oral cholera vaccine CVD 103-HgR: results of a placebo-controlled, double-blind crossover trial*. Infect Immun 1992;60:4430-32.
- MacPherson DW, Tonkin M. *Cholera vaccination: a decision analysis*. Can Med Assoc J 1992;146:1947-52.
- Peltola H, Siitonen A, Kyronseppä H et coll. *Prevention of traveller's diarrhea by oral B-subunit/whole-cell cholera vaccine*. Lancet 1991;338:1285-89.



Sack DA, Cadoz M. *Cholera vaccines*. Dans : Plotkin XX, Orestein XX. *Vaccine*. 3<sup>e</sup> édition. Philadelphie : W.B. Saunders, 1999.

## Vaccin contre la coqueluche

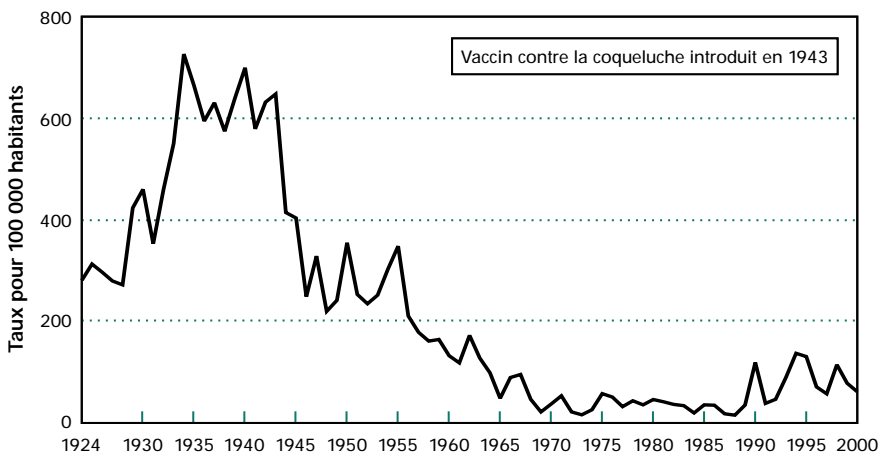
La coqueluche est une infection très contagieuse des voies respiratoires causée par *Bordetella pertussis*. La maladie peut frapper à tout âge, mais elle est plus grave chez les nourrissons. L'objectif de la lutte contre la coqueluche est de réduire l'incidence et la gravité de cette maladie parmi les jeunes enfants. Au Canada, nous sommes parvenus à endiguer la coqueluche grâce à la vaccination, et au cours des 50 dernières années, son incidence a diminué de > 90 % (voir la figure), bien que des éclosions se produisent encore.

Durant les années 80, l'incidence de la coqueluche était faible, mais elle a augmenté depuis 1990 malgré une couverture vaccinale étendue. Au cours de la dernière décennie, le nombre de cas signalés chaque année a fluctué entre 2 400 et 10 000, bien que ces chiffres ne rendent pas nécessairement compte de la situation en raison de la sous-déclaration. La résurgence de la coqueluche est partiellement attribuable à la faible efficacité du vaccin à germes entiers utilisé auparavant, qui serait de l'ordre de 50 % à 60 % chez les enfants. La coqueluche entraîne encore des hospitalisations, et des décès (0-4) sont survenus certaines années chez les enfants non vaccinés ou insuffisamment immunisés.

### Épidémiologie

On sait depuis longtemps que la protection conférée par le vaccin à germes entiers diminue avec le temps. Néanmoins, l'utilisation de ce vaccin était limitée aux enfants de < 7 ans, car la gravité des réactions locales augmentait avec l'âge. En raison de la diminution de l'immunité, de nombreux enfants vaccinés sont devenus réceptifs à la coqueluche à l'adolescence ou à l'âge adulte. La coqueluche est une cause fréquente de

Coqueluche – Cas signalés, Canada, 1924-2000



toux prolongée chez les adolescents et les adultes, qui constituent un réservoir majeur de la maladie et sont une source importante de transmission aux nourrissons.

Les cas les plus fréquemment signalés sont des enfants de < 10 ans, mais le nombre et la proportion des cas plus âgés se sont accrus, tendance qui suit l'augmentation observée chez les enfants. L'accroissement noté chez les groupes plus âgés pourrait être imputable à l'amélioration de la reconnaissance de la maladie, du diagnostic et de la déclaration des cas de coqueluche chez les adolescents et les adultes. La surveillance active de la coqueluche a permis de déterminer que de 1 % à 25 % des patients qui présentaient une toux prolongée étaient infectés par *Bordetella pertussis*. À l'aide d'un ensemble de méthodes de laboratoire, le Système de surveillance par unité de santé sentinelle a recensé l'infection coquelucheuse chez 9 % à 20 % des adolescents et des adultes dont la toux conservait son intensité pendant 7 jours ou plus.

Bien qu'il n'y ait pas eu d'évaluation à grande échelle de la proportion d'adolescents et d'adultes réceptifs, trois études canadiennes ont estimé le taux d'attaque secondaire (TAS) chez les contacts familiaux des cas de coqueluche. Une nouvelle analyse des données dans laquelle on examinait le TAS uniquement dans les foyers où le cas déclaré était également le premier cas a montré que le TAS variait entre 12 % et 14 % chez les contacts âgés de 12 à 17 ans, entre 11 % et 18 % chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et entre 8 % et 33 % chez les personnes de  $\geq 30$  ans. On peut en conclure qu'entre 10 % et 25 % des adolescents et des adultes au Canada sont réceptifs à la coqueluche et que ces personnes jouent un rôle dans la transmission de la maladie.

## Préparations vaccinales homologuées

Les seuls vaccins maintenant offerts au Canada sont des vaccins acellulaires préparés à partir d'antigènes purifiés de *B. pertussis*; les préparations à germes entiers ne sont plus utilisées. Les vaccins acellulaires ont été mis au point dans le but de réduire la fréquence et la gravité des effets secondaires locaux et généraux associés aux vaccins à germes entiers contre la coqueluche. Tous les vaccins acellulaires actuellement offerts sur le marché contiennent de l'anatoxine coquelucheuse, de l'hémagglutinine filamenteuse et de la pertactine. Bien qu'ils n'aient fait leur apparition en Amérique du Nord que récemment, les vaccins acellulaires contre la coqueluche sont couramment utilisés au Japon depuis > 15 ans.

Les vaccins acellulaires contre la coqueluche sont habituellement donnés en association avec d'autres agents, dont les anatoxines diphtérique et tétanique (DCaT) associées ou non au vaccin inactivé contre la poliomyélite (DCaT-Polio) et au vaccin conjugué contre Hib (DCaT-Hib, DCaT-Polio-Hib). Des produits associant également le vaccin contre l'hépatite B sont utilisés dans d'autres pays, mais ils ne sont pas encore homologués au Canada.

La préparation vaccinale acellulaire contre la coqueluche utilisée chez les adultes et les adolescents (dCaT) contient également des anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées sur du phosphate d'aluminium. La teneur en antigène de ce vaccin (y compris le

composant coquelucheux) est inférieure à celle des vaccins utilisés chez les enfants d'âge préscolaire.

## Efficacité et immunogénicité

En 1995-1996, les résultats de sept études sur l'efficacité de huit vaccins DCaT ont été publiés. Ces études n'avaient pas pour objet de comparer l'efficacité des divers vaccins acellulaires contre la coqueluche et avaient des plans expérimentaux différents; par conséquent, il y a peu de conclusions à en tirer quant à la valeur relative des différents produits. Tous les vaccins acellulaires étaient efficaces; la plupart étaient aussi efficaces ou plus efficaces que le vaccin DCT à germes entiers reçu par les sujets témoins. Tous les vaccins acellulaires contre la coqueluche homologués au Canada ont une efficacité d'environ 85 %. Le lecteur pourra trouver un aperçu détaillé des produits et des résultats des études dans la déclaration de 1997 du CCNI sur les vaccins acellulaires contre la coqueluche.

On ne connaît pas la durée de la protection que confèrent les vaccins contre la coqueluche, mais les données semblent indiquer que la protection ne diminue pas durant les 4 premières années de suivi. Le suivi à long terme se poursuivra chez plusieurs des cohortes qui ont participé aux études sur l'efficacité.

Comme l'indique la déclaration de 2000 du CCNI, il existe peu de données sur l'efficacité d'une dose unique de vaccin contre la coqueluche administrée à des adolescents et des adultes déjà vaccinés comme moyen de prévenir l'infection coquelucheuse, la maladie elle-même ou la transmission. Il a cependant été démontré que cette dose avait provoqué une augmentation des titres d'anticorps anticoquelucheux des sujets bien supérieure à celle observée en Suède chez les nourrissons qui avaient reçu trois doses de vaccin acellulaire contre la coqueluche. Étant donné que l'efficacité démontrée dans l'étude suédoise était de 85 %, il est raisonnable de croire que la protection contre la forme grave de la maladie chez les adolescents et les adultes serait du même ordre.

La seule étude menée dans le but d'évaluer directement l'efficacité du vaccin (par Ward et coll.) a révélé qu'une dose unique du vaccin acellulaire contre la coqueluche à trois composants offrait une grande protection. L'estimation ponctuelle de l'efficacité du vaccin en fonction de la définition de cas primaire était de 78 %; cependant, les cas correspondant à cette définition étaient si peu nombreux que l'intervalle de confiance était très grand. D'autres preuves indirectes qui tendent à démontrer qu'une dose unique du dCaT aurait un effet protecteur nous viennent des données de De Serres et coll. montrant l'efficacité d'une seule dose de rappel de vaccin acellulaire contre la coqueluche chez les nourrissons et les enfants d'âge préscolaire.

## Indications

Le vaccin acellulaire contre la coqueluche est recommandé pour tous les enfants de  $\geq 2$  mois pour qui il n'existe aucune contre-indication. Les enfants qui ont déjà été atteints de la coqueluche devraient continuer à recevoir des vaccins comportant un composant anticoquelucheux. En raison du risque d'effets secondaires associé aux

vaccins à germes entiers contre la coqueluche, on recommandait autrefois de retirer le composant anticoquelucheux des vaccins administrés à la suite d'une coqueluche confirmée par la culture, étant donné l'immunité conférée par l'infection. Bien qu'on ait encore besoin de plus de données à ce sujet, l'innocuité accrue du vaccin acellulaire contre la coqueluche rend inutile l'élimination du composant anticoquelucheux, ce qui simplifie les programmes d'immunisation. De même, la poursuite de l'immunisation au moyen d'un vaccin acellulaire contre la coqueluche pourrait également conférer une meilleure protection aux nourrissons de < 6 mois, qui ont souvent une faible réponse immunitaire humorale à la suite d'une coqueluche.

Chez les enfants de  $\geq 7$  ans qui n'ont jamais été vaccinés contre la coqueluche ou dont l'état vaccinal est inconnu (p. ex., les enfants immigrants), on devrait envisager l'administration du dCaT destiné aux adolescents et aux adultes.

### Interchangeabilité

L'efficacité de la plupart des vaccins acellulaires contre la coqueluche a été démontrée après trois doses du même vaccin. Il n'existe aucune donnée sur l'interchangeabilité des vaccins acellulaires contre la coqueluche. Par conséquent, il faut tenter, dans la mesure du possible, d'utiliser le même vaccin acellulaire pour les trois premières doses. Bien que, là encore, il n'y ait pas de données sur lesquelles s'appuyer, on peut considérer que les vaccins acellulaires sont interchangeables pour les quatrième et cinquième doses, étant donné qu'il risque d'être difficile d'assurer la disponibilité d'un même vaccin pendant les 4 à 6 années de la période de vaccination.

### Lutte contre les éclosions

Même si on manque de données à l'appui de son efficacité, le vaccin acellulaire contre la coqueluche a été utilisé en toute sécurité pour la lutte contre les éclosions de coqueluche au sein de populations définies, comme celles fréquentant les écoles et les hôpitaux. La mesure préventive qui contribue le plus à l'efficacité de la lutte contre la coqueluche demeure l'immunisation complète de tous les enfants. Les autorités sanitaires devraient mettre à jour l'immunisation des contacts dans les garderies, les écoles et la collectivité.

### Contacts

Il faut revoir l'état vaccinal des enfants exposés à un cas de coqueluche. S'ils n'ont pas reçu la série vaccinale complète et qu'il n'existe aucune contre-indication, on devrait leur administrer les doses nécessaires comme suit :

- Les enfants ayant reçu moins de trois doses devraient recevoir leur(s) dose(s) complémentaire(s) le plus tôt possible, à intervalle de 4 semaines.
- Les enfants ayant reçu trois doses peuvent recevoir la quatrième dose 6 mois après la troisième dose.
- Les enfants de  $\leq 6$  ans ayant reçu quatre doses du vaccin devraient recevoir une dose de rappel, habituellement DCaT, à moins que la dose la plus récente ait été donnée au cours des 3 dernières années.

Si on envisage de donner le vaccin dCaT à des personnes de  $\geq 7$  ans pour lutter contre une éclosion, il faut d'abord évaluer l'efficacité du vaccin.

Le rôle de la chimioprophylaxie dans la prise en charge des contacts n'est pas abordé dans le présent chapitre.

## Calendrier et posologie

La vaccination contre la coqueluche consiste habituellement en l'administration de trois doses à 2, 4 et 6 mois, d'une quatrième dose à 18 mois et d'une cinquième dose entre 4 et 6 ans. Lorsqu'on désire conférer une protection plus rapide, on peut donner les trois premières doses à intervalle de 4 semaines et la quatrième dose, 6 mois après la troisième dose. Il importe que la vaccination contre la coqueluche commence et se termine dans les délais prévus de manière à assurer la meilleure protection possible au nourrisson, chez qui la maladie peut être très grave. La dose à administrer est celle recommandée par le fabricant.

Chez les enfants de  $\geq 7$  ans non immunisés ou les immigrants dont l'état vaccinal est inconnu, il convient de donner deux doses du dCaT destiné aux adolescents et aux adultes à 4 semaines d'intervalle, puis une troisième dose à 12 mois. Les enfants vaccinés contre la diphtérie et le tétanos mais non contre la coqueluche devraient recevoir un vaccin monovalent contre la coqueluche.

## Voie d'administration

Tous les vaccins acellulaires combinés contre la coqueluche sont des vaccins adsorbés et doivent être donnés par injection intramusculaire.

## Doses de rappel et revaccination

Comme les effets secondaires sont plus fréquents et la maladie généralement moins grave chez les plus grands enfants, les adolescents et les adultes, le vaccin contre la coqueluche à germes entiers n'est pas recommandé chez les personnes de  $\geq 7$  ans. Cependant, les personnes de ce groupe atteintes de la coqueluche représentent une importante source d'infection pour les nourrissons. Pour cette raison, on effectue actuellement des études afin d'évaluer dans quelle mesure la coqueluche est responsable des affections marquées par la toux chez les adolescents et les adultes. On étudie également l'innocuité, l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin acellulaire contre la coqueluche dans ces groupes d'âge. Une dose unique de vaccin contre la coqueluche donnée à l'adolescence ou à l'âge adulte confèrera une protection à la personne vaccinée, mais on ignore quelle sera la durée de la protection et si cette dose préviendra la transmission aux nourrissons. La préparation vaccinale trivalente dCaT destinée aux adolescents et aux adultes peut remplacer la dose de rappel de dT pour adolescents. Jusqu'à ce que des données sur l'innocuité des doses répétées soient disponibles, on recommande l'administration d'une seule dose.

## Conditions d'entreposage

Les vaccins qui contiennent le composant anticoquelucheux doivent être conservés à une température de 2 °C à 8 °C et ne doivent pas être congelés. À l'instar de tous les vaccins adsorbés, ceux qui contiennent le composant anticoquelucheux qui ont été congelés ne doivent pas être administrés.

## Administration simultanée d'autres vaccins

Les vaccins qui associent des antigènes contre plusieurs maladies facilitent la conformité au programme de vaccination en réduisant le nombre des injections et des visites nécessaires; il convient donc d'encourager leur utilisation. Les vaccins acellulaires contre la coqueluche peuvent être administrés seuls ou en association avec les anatoxines diphtérique et tétanique, ainsi qu'avec le vaccin inactivé contre la poliomyélite et le vaccin conjugué contre Hib. En général, il n'y a pas plus d'effets secondaires aux vaccins associés qu'aux vaccins à composant unique. Les réponses immunitaires humorales aux antigènes associés sont complexes : l'immunogénicité des vaccins associés peut être supérieure, inférieure ou égale à celle des vaccins à composant unique, et les effets peuvent varier d'un produit à l'autre selon le fabricant. De façon générale, malgré une certaine «interférence immunitaire» entre les antigènes, tous les vaccins associés homologués ont manifesté une immunogénicité suffisante pour chaque constituant. Aussi convient-il de favoriser l'utilisation des vaccins associés, lorsqu'ils sont disponibles, en vue de faciliter la conformité au programme de vaccination. Inversement, toutefois, il ne faudrait pas retarder l'utilisation de vaccins offrant des avantages sur les plans de l'innocuité, de l'immunogénicité, de l'efficacité ou du coût parce qu'ils requièrent un nombre plus grand d'injections.

Les vaccins acellulaires contre la coqueluche peuvent être donnés en même temps que d'autres vaccins inactivés ou vivants, mais à des sites anatomiques différents. Si l'on ne profite pas d'une si belle occasion, il y a de fortes chances que l'immunisation en bout de ligne soit insuffisante. Aucun des produits ne devrait être mélangé dans une même seringue à d'autres vaccins, à moins que cette pratique ne soit expressément décrite et approuvée dans la monographie du produit.

## Effets secondaires

Le taux d'effets secondaires aux vaccins acellulaires contre la coqueluche est inférieur à celui qui a été signalé avec les préparations à germes entiers. Dans des essais cliniques, les taux d'incidence des effets secondaires localisés, dont la sensibilité, l'érythème, la tuméfaction et des effets généraux comme la fièvre, l'irritabilité et la somnolence, étaient de beaucoup inférieurs après l'administration des vaccins acellulaires qu'après celle des vaccins à germes entiers. Les effets secondaires plus rares, comme les pleurs persistants et les épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité étaient également moins fréquents après l'administration des vaccins acellulaires contre la coqueluche, alors que leur fréquence était la même parmi ceux qui avaient reçu des vaccins ne contenant pas le composant anticoquelucheux. Les convulsions sont inhabituelles et ont été signalées

moins souvent après l'administration des vaccins acellulaires dans certaines des études d'efficacité mais non dans d'autres. Étant donné l'incidence plus faible de fièvre associée aux vaccins acellulaires contre la coqueluche, il n'y aurait peut-être plus lieu de prescrire systématiquement une prophylaxie à l'acétaminophène, qui était recommandée avec les vaccins à germes entiers. On peut envisager de donner de l'acétaminophène aux enfants qui présentent un risque élevé de convulsions fébriles ou dont le seuil de tolérance à la douleur est assez bas.

La taille et la fréquence des réactions locales croît avec le nombre de doses administrées. Ces réactions locales se traduisent par de grandes zones de tuméfaction, mais la douleur est généralement faible. Même si de telles réactions locales sont survenues après l'injection d'une dose précédente, il n'est pas contre-indiqué de suivre le calendrier recommandé.

## Contre-indications et précautions

Le vaccin contre la coqueluche ne doit pas être donné aux personnes qui ont eu une réaction anaphylactique à une dose antérieure ou à un constituant quelconque du vaccin (voir la monographie des produits). Comme ces incidents sont rares, on ne sait pas quel composant du vaccin combiné DCT ou DCaT (ou d'autres antigènes dans les vaccins combinés) est à l'origine des réactions allergiques. Par conséquent, aucune autre dose de n'importe quel composant du vaccin ne doit être donnée à moins qu'on ne soit parvenu à identifier l'antigène ou l'autre composant du vaccin responsable. L'évaluation doit être faite rapidement, de manière à maximiser les bienfaits du vaccin chez l'enfant.

## Situations qui ne sont pas considérées comme des contre-indications de la vaccination contre la coqueluche

Certains autres incidents, qui étaient liés dans le temps à l'administration d'un vaccin à germes entiers contre la coqueluche, étaient à une époque considérés comme des contre-indications de l'administration de doses subséquentes du vaccin ou, à tout le moins, exigeaient que l'on prenne certaines précautions. Depuis l'avènement des vaccins acellulaires contre la coqueluche, ces incidents ne sont plus considérés comme des contre-indications.

- Une fièvre élevée dans les 48 heures suivant la vaccination, attribuée au vaccin et non à une maladie intercurrente, évoque la probabilité d'une récurrence de la fièvre après l'injection de doses subséquentes. Les convulsions fébriles risqueront davantage de se produire chez un enfant sujet aux convulsions qui a une forte fièvre. Cependant, ces convulsions ne laissent pas de séquelles durables et l'on peut poursuivre la vaccination contre la coqueluche. La prophylaxie à l'acétaminophène réduit l'incidence de la fièvre et peut faire diminuer le nombre de cas de convulsions fébriles qui sont liées dans le temps au vaccin contre la coqueluche.
- Il n'a pas été démontré que les convulsions afebriles sont causées par le vaccin contre la coqueluche, et elles ne sont pas une contre-indication de la vaccination.



- Les pleurs persistants et inconsolables et des cris perçants inhabituels après l'administration du vaccin contre la coqueluche ne sont associés à aucune séquelle et sont vraisemblablement une réaction à la douleur au point d'injection chez les nourrissons. Ces réactions ne sont pas une raison d'interrompre la série vaccinale. La prophylaxie à l'acétaminophène peut atténuer l'inconfort lors de l'injection des doses subséquentes.
- Les épisodes d'hypotonie-hyporéactivité ne sont pas une contre-indication de l'usage du vaccin acellulaire contre la coqueluche. Comme ces épisodes surviennent aussi bien après l'administration du DCaT que du DT, il est difficile d'en attribuer la cause au composant anticoquelucheux du vaccin DCaT. Il est recommandé de poursuivre l'immunisation avec tous les antigènes.
- Rien n'indique que l'apparition d'une encéphalopathie associée dans le temps à la vaccination contre la coqueluche soit causée par le vaccin. L'encéphalopathie elle-même, quelle qu'en soit la cause, n'est pas une contre-indication de la vaccination contre la coqueluche.
- Il n'est plus nécessaire de différer la vaccination contre la coqueluche chez les enfants qui présentent un trouble neurologique évolutif étant donné qu'il existe maintenant des vaccins acellulaires contre la coqueluche. Il n'existe pas de données spécifiques sur l'usage de ces vaccins chez les personnes atteintes de troubles neurologiques, il faudra donc attendre les résultats de la pharmacovigilance. Cependant, étant donné que l'incidence des effets secondaires, dont la fièvre et les convulsions, est la même chez les personnes qui ont reçu le DCaT et le DT, il n'est pas nécessaire de retarder l'administration du composant anticoquelucheux du vaccin. De plus, les progrès récents dans le diagnostic et le traitement des troubles neurologiques sont tels qu'il y a peu de risque de confondre l'évolution naturelle de la maladie et les incidents liés à la vaccination.

## Autres considérations

Le CCNI pourrait modifier ses recommandations en ce qui a trait au calendrier de vaccination actuel pour les enfants et pour les adolescents et adultes; les enfants recevraient notamment les cinq doses avant leur entrée à l'école. Ces changements seront fondés sur des preuves concernant la durée de la protection conférée par le vaccin acellulaire contre la coqueluche.

## Références choisies

Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur le vaccin contre la coqueluche*. RMTC 1997;23(ACS-3):1-16.

Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur le vaccin acellulaire combiné contre la coqueluche, le tétanos et la diphtérie pour adultes et adolescents*. RMTC 2000;26(ACS-1):1-8.

Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC et coll. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions*. Pediatrics 1995;96(1):557-66.

- De Serres G, Shadmani R, Boulianne N et coll. *Effectiveness of a single dose of acellular pertussis vaccine to prevent pertussis in children primed with pertussis whole cell vaccine*. *Vaccine* 2001;19:3004-8.
- Edwards KM, Meade BD, Decker MD et coll. *Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response*. *Pediatrics* 1995;96(1):548-57.
- Edwards KM, Decker MD. *Acellular pertussis vaccines for infants*. *N Engl J Med* 1996;334:391-92.
- Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P et coll. *A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis*. *N Engl J Med* 1996;334:341-48.
- Gustafsson L, Hallander HO, Olin P et coll. *A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine*. *N Engl J Med* 1996;334:349-55.
- Halperin SA, Smith B, Russel M et coll. *An adult formulation of a five component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults*. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:276-83.
- Schmitt HJ, von König CHW, Neiss A et coll. *Efficacy of acellular pertussis vaccine in early childhood after household exposure*. *JAMA* 1996;275:37-41.
- Stehr K, Cherry JD, Heininger U et coll. *A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle-Takeda acellular pertussis component DTP (DtaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine*. *Pediatrics* 1998;101:1-11
- Trollfors B, Taranger J, Lagergard T et coll. *A placebo-controlled trial of a pertussis-toxoid vaccine*. *N Engl J Med* 1995;333:1045-50.
- Ward J, Partridge S, Chang S et coll. *Acellular pertussis vaccine efficacy and epidemiology of pertussis in adolescents and adults: NIH multicenter adult pertussis trial (APERT)*. Acellular Pertussis Vaccine Conference, Bethesda, Maryland, November 12-14, 2000.

## Vaccin contre l'encéphalite japonaise

Le virus de l'encéphalite japonaise (EJ) est la principale cause d'encéphalite virale en Asie, frappant 50 000 personnes chaque année. Il y a peu de cas d'infection clinique apparente chez les voyageurs qui se rendent dans ce continent. Les pays où sévit la maladie sont énumérés au tableau. Bien que l'incidence de l'EJ varie grandement d'une année à l'autre et d'une région à l'autre à l'intérieur d'un même pays; elle est en baisse en Chine, en Corée et au Japon, mais se maintient ou est en hausse dans certaines régions de l'Asie du Sud et du Sud-Est.

Le virus de l'EJ est un flavivirus transmis par des arthropodes. Il fait partie de la même famille que les virus de la fièvre jaune et de l'encéphalite de Saint-Louis. Bien que des différences sérologiques subtiles entre les isolats provenant de différentes régions géographiques aient été décrites, des épreuves récentes de génotypage semblent indiquer que le virus de l'EJ est essentiellement d'un même type. Les principaux vecteurs sont les moustiques du genre *Culex*, qui se reproduisent surtout dans les rizières. Le porc et certaines espèces d'oiseaux sont des hôtes intermédiaires dans le cycle de transmission. Ce sont habituellement les milieux ruraux et agricoles qui rendent possible le cycle de transmission du virus de l'EJ, mais il arrive parfois qu'on observe des cas dans des régions urbaines. Les moustiques du genre *Culex* piquent davantage le soir et la nuit, mais certaines espèces qui piquent le jour prédominent dans certaines régions.

La maladie survient sous forme d'épidémies dans les régions tempérées et le nord des tropiques et est endémique dans les régions tropicales du sud de l'Asie. Dans les zones

### Pays où l'encéphalite japonaise a déjà été signalée, et saison à risque d'épidémie

Zone	Pays
Régions tempérées (Risque maximum de juillet à octobre)	Bangladesh Chine Inde Japon Kampuchea (Cambodge) Corée Laos Myanmar (Birmanie) Népal Extrême est de la Russie Nord de la Thaïlande Nord du Vietnam
Régions tropicales (Risque maximum pendant la saison des pluies. À noter que la saison des pluies varie quelque peu d'une région à l'autre mais s'étend en général de mai à novembre)	Sud de l'Inde Pakistan Indonésie Malaisie Philippines Sri Lanka Taiwan Sud de la Thaïlande Sud du Vietnam

tempérées, on signale des cas surtout pendant l'été et l'automne alors que dans les régions tropicales, c'est pendant la saison des pluies que l'incidence est la plus élevée. Dans les régions où l'irrigation constitue le principal facteur influençant l'abondance des moustiques vecteurs, la transmission de la maladie peut survenir pendant toute l'année. Les périodes où le risque de transmission de l'EJ aux voyageurs est très élevé varient donc considérablement selon la saison, l'endroit, la durée du séjour et le type d'activités. Selon les estimations brutes, la probabilité qu'un voyageur nord-américain qui se rend en Asie, contracte l'EJ est inférieure à 1 sur un million. Cependant, dans le cas des personnes qui se rendent dans les régions rurales pendant la saison de transmission, le risque par mois d'exposition peut atteindre 1 sur 5 000. Quelques rapports de cas donnent à penser que même des voyageurs qui séjournent peu de temps dans un lieu de villégiature peuvent parfois contracter l'EJ.

La plupart des infections ne donnent pas lieu à la maladie clinique. On estime qu'il y a entre 50 et 300 infections pour chaque cas clinique diagnostiqué. Toutefois, lorsqu'elle survient, l'encéphalite est habituellement grave, entraînant un taux de mortalité de l'ordre de 10 % à 25 %, et des séquelles neuropsychiatriques chez 50 % des survivants.

La maladie frappe généralement les enfants mais, dans les pays où elle est apparue récemment, elle peut frapper les personnes de tous les groupes d'âge. Dans les pays industrialisés de l'Asie, on a observé une incidence accrue chez les enfants de < 10 ans ainsi que chez les personnes âgées.

Selon certaines données, l'EJ contractée pendant les deux premiers trimestres de la grossesse provoquerait une infection intra-utérine et un avortement. Par contre, les infections survenant au cours du troisième trimestre n'ont pas été associées à des troubles particuliers chez le nouveau-né.

Étant donné que l'EJ se transmet par les piqûres de moustiques infectés et que < 3 % des moustiques transportent le virus, le risque pour les voyageurs peut être réduit substantiellement par l'installation de moustiquaires autour des lits, l'utilisation de chasse-moustiques et le port de vêtements protecteurs.

## Préparations vaccinales homologuées

Un vaccin hautement purifié, inactivé au formol et fabriqué à partir de cerveaux de souris a été homologué au Canada. Ce vaccin est produit à partir de la souche Beijing-1 par l'Institut de recherche de l'Université d'Osaka (Biken) et est distribué par Aventis Pasteur (Canada). Le vaccin contient du thimérosal comme agent de conservation et d'autres composants mineurs.

Un vaccin vivant atténué contre l'EJ mis au point en Chine (SA14-14-2) semble être sûr et efficace. Ce vaccin est actuellement offert seulement en Chine mais pourrait bientôt être couramment disponible en Asie du Sud-Est. Sa capacité d'induire de bonnes réponses sérologiques après un moins grand nombre de doses est particulièrement intéressante. Des vaccins à base de culture tissulaire (p. ex., cellules Vero) et des vaccins recombinants ou sous-unitaires contre l'EJ sont aussi en train d'être mis au point.

## Efficacité et immunogénicité

Le vaccin actuellement disponible au Canada est largement utilisé en Asie. Au Japon, où le vaccin contre l'EJ est homologué depuis 1954, l'immunisation universelle des enfants a débuté entre 1965 et 1968. Dans une étude réalisée auprès d'enfants du nord de la Thaïlande, il a été démontré que le taux d'efficacité du vaccin était de 91 % (intervalle de confiance à 95 % : 70 % à 97 %). Dans cet essai, l'immunisation consistait en deux doses de 1,0 mL de vaccin administrées par voie sous-cutanée, sauf chez les enfants âgés de < 3 ans, qui ont reçu deux doses de 0,5 mL. L'administration d'une seule dose d'un vaccin semblable n'a pas induit des titres d'anticorps suffisamment importants.

Les études d'immunogénicité réalisées aux États-Unis et en Grande-Bretagne indiquent qu'il faut trois doses pour produire des titres d'anticorps protecteurs chez une proportion acceptable de personnes vaccinées. Moins de 80 % des personnes vaccinées développent des anticorps neutralisants après deux doses de vaccin, comparativement à 99 % après trois doses. Après deux doses, les titres d'anticorps diminuaient de façon marquée chez la plupart des personnes vaccinées dans les 6 à 12 mois suivants (titres d'anticorps protecteurs chez < 29 %). La réponse observée après seulement deux doses chez les sujets asiatiques est peut-être attribuable à une exposition antérieure à l'EJ ou à d'autres flavivirus qui circulent en Asie. Bien que les taux de séroconversion (multiplication par quatre du titre d'anticorps) soient semblables chez les sujets asiatiques et non asiatiques qui reçoivent une primovaccination contre l'EJ au cours d'une période de 2 semaines (jours 0, 7, 14) ou de 3 semaines (jours 0, 7, 30), la moyenne géométrique des titres d'anticorps est toujours plus élevée chez les sujets asiatiques. La durée de la protection après une primovaccination complète n'a pas été établie, mais des titres supérieurs à 1:10 subsistent chez 94 % des jeunes adultes en santé durant au moins 3 ans. Bien que les titres d'anticorps neutralisants soient le plus élevés contre les souches homologues, il existe une réactivité croisée suffisante pour assurer une protection adéquate contre un éventail de souches hétérologues.

## Indications

La vaccination est recommandée pour l'immunisation active contre l'EJ des personnes âgées de  $\geq 1$  an qui séjourneront  $\geq 1$  mois dans une région endémique ou épidémique pendant la saison de transmission, en particulier si le voyageur est appelé à se rendre dans les zones rurales. Cependant, plusieurs cas d'EJ ont été signalés chez des personnes qui ont fait un bref séjour dans des zones endémiques. Dans certaines circonstances particulières, on peut donc envisager la vaccination des personnes qui séjourneront < 30 jours dans des régions endémiques, par exemple, des personnes qui se rendent à des endroits où sévit une épidémie, qui font souvent des voyages de courte durée ou encore qui s'adonneront souvent à des activités extérieures en milieu rural. *Il faut conseiller à tous les voyageurs d'appliquer les mesures de protection personnelle contre les piquûres de moustiques.*

La vaccination est recommandée pour tout le personnel de laboratoire exposé au virus de l'EJ.

## Calendrier et posologie

On administre une série de trois doses de 1,0 mL par voie sous-cutanée les jours 0, 7 et 30. Lorsque le temps manque, on peut administrer les doses à intervalles de 5 à 7 jours, mais la réponse immunitaire est moins bonne et peut être moins durable. L'administration de deux doses du vaccin à intervalles de 7 à 14 jours peut conférer une protection raisonnable (80 % d'efficacité) pendant de courtes périodes (< 1 an).

## Doses de rappel

Il est impossible à l'heure actuelle de faire des recommandations fermes concernant l'intervalle entre la primovaccination et les doses de rappel chez les voyageurs. Dans une étude portant sur un petit nombre d'adultes, des titres protecteurs d'anticorps neutralisants ont persisté pendant 3 ans après la primovaccination. Aucune donnée concernant les enfants n'est disponible actuellement. On peut envisager d'administrer des doses de rappel de 1,0 mL (0,5 mL pour les enfants de < 3 ans) à intervalles de 2 à 3 ans si le risque persiste. Il n'existe pas de données sur l'usage du vaccin chez les nourrissons âgés de < 1 an. Dans la mesure du possible, la vaccination des nourrissons devrait être reportée jusqu'à l'âge de 1 an.

## Conditions d'entreposage

La préparation lyophilisée doit être conservée à la température recommandée par le fabricant (2 °C à 8 °C) jusqu'au moment de sa reconstitution avec le diluant. Après reconstitution, le vaccin devrait être conservé à une température située entre 2 °C et 8 °C et utilisé dans les 8 heures.

## Administration simultanée d'autres vaccins

Peu de données existent concernant l'effet de l'administration concomitante d'autres vaccins, médicaments (p. ex., chloroquine, méfloquine) ou produits biologiques sur l'innocuité ou l'immunogénicité du vaccin contre l'EJ. En règle générale, le vaccin contre l'EJ peut être donné en même temps que tout autre vaccin. Cependant, si l'on doit administrer des vaccins contenant des virus vivants (p. ex., RRO) et si le temps le permet, il faudrait idéalement administrer au moins deux doses de vaccin contre l'EJ avant l'administration des vaccins à virus vivants. En théorie, la réponse sérologique pourrait être réduite si le vaccin contre l'EJ est administré durant la prise de prophylaxie antipaludéenne à la chloroquine.

## Effets secondaires

Le vaccin contre l'EJ provoque parfois une sensibilité, une rougeur et un oedème au point d'injection. On a signalé d'autres effets localisés chez environ 20 % des personnes vaccinées (plage de < 1 % à 31 %). Des effets secondaires systémiques, en particulier de la fièvre, des céphalées, un malaise, une éruption cutanée et d'autres réactions comme

des frissons, des vertiges, des myalgies, des nausées, des vomissements et des douleurs abdominales ont été observés chez de 5 % à 10 % des personnes vaccinées.

Dans le cadre d'un programme d'immunisation du personnel militaire américain à Okinawa, on a signalé un taux global d'effets secondaires de 62,4 pour 10 000 personnes vaccinées, incluant les signalements de cas d'urticaire, d'angio-oedème, de prurit généralisé et de difficultés respiratoires («wheezing»). Les effets secondaires rapportés étaient généralement bénins ou modérés. Neuf des 35 253 personnes vaccinées ont été hospitalisées, le plus souvent pour recevoir des stéroïdes par voie intraveineuse contre un urticaire réfractaire. Aucun de ces effets n'était potentiellement mortel. Une étude plus récente, menée auprès de 14 249 militaires américains (36 850 doses administrées), a révélé des taux globaux d'effets secondaires de 16 pour 10 000 pour les deux premières doses et de seulement 2 pour 10 000 pour la troisième dose. Selon une étude cas-témoins menée au Danemark auprès de voyageurs, le risque global de réponses de type allergique se situerait à environ 1 cas pour 10 000 doses.

Depuis 1989, on a fait état d'une hausse apparente de l'incidence des réactions systémiques tardives d'hypersensibilité dans plusieurs pays industrialisés. Elles se caractérisent par un urticaire, souvent généralisé, et/ou un angio-oedème des extrémités, de la face et de l'oropharynx, en particulier des lèvres. Dans plusieurs cas, une détresse respiratoire ou un collapsus dû à l'hypotension ou à d'autres causes ont entraîné l'hospitalisation. La plupart des personnes présentant de tels effets secondaires ont été traitées avec succès à l'aide d'antihistaminiques et/ou de stéroïdes par voie orale ou parentérale. Certaines personnes se sont plaintes d'un prurit généralisé sans qu'il n'y ait de signes objectifs d'une éruption. L'une des caractéristiques importantes de ces effets secondaires est l'intervalle entre la vaccination et l'apparition des symptômes. En effet, après la première dose, les effets sont apparus après un délai médian de 12 heures; 88 % des effets se sont manifestés dans les 3 premiers jours.

L'intervalle entre l'administration de la deuxième dose et la survenue des symptômes était généralement plus long (médiane : 3 jours) et, dans certains cas, atteignait même 2 semaines. Certains effets sont apparus après une deuxième ou une troisième dose alors que les doses précédentes n'avaient provoqué aucune réaction indésirable.

Des données sur le personnel militaire américain et des voyageurs danois semblent indiquer que le risque de réaction allergique systémique est plus élevé chez les jeunes sujets, les femmes et les personnes ayant des antécédents d'allergie (p. ex., urticaire, rhinite allergique, asthme), notamment d'allergie à d'autres agents immunisants. Selon des études récentes de surveillance, de telles réactions tardives continuent de survenir à un taux d'environ 6,3 pour 100 000 doses reçues aux États-Unis. Les composants du vaccin responsables de l'hypersensibilité retardée n'ont pas été identifiés, bien que, dans certains cas, la gélatine ait été mise en cause.

Des réactions neurologiques graves, telles qu'une encéphalite ou une encéphalopathie, ont été rapportées après la vaccination mais elles demeurent extrêmement rares (environ 0,2 cas pour 100 000 doses chez les personnes vaccinées au Japon et possiblement moins chez les vaccinés nord-américains).

## Contre-indications et précautions

Une réaction allergique à une dose antérieure de vaccin (urticaire généralisé ou angio-oedème) constitue une contre-indication de l'administration de doses subséquentes. Le vaccin contre l'EJ ne devrait pas être administré aux personnes qui ont une hypersensibilité aux protéines d'origine murine ou cérébrale ou à des composantes du vaccin (p. ex., gélatine, thimérosal).

Il faut toujours avoir de l'épinéphrine (1:1 000) à portée de la main en prévision d'une réaction anaphylactique à l'une des composantes du vaccin.

Des réactions allergiques éventuelles se manifestant sous forme d'urticaire généralisé ou d'angio-oedème peuvent survenir après un délai variant entre quelques minutes et 9 jours après l'administration du vaccin. Il faut toujours prévoir une période d'observation de 30 minutes après la vaccination et mettre en garde les patients contre l'éventualité d'une réaction tardive sous forme d'urticaire ou d'oedème du visage ou des voies aériennes.

Les personnes qui ont été vaccinées ne devraient pas se rendre à l'étranger dans les 10 jours qui suivent la vaccination en raison du risque d'une réaction allergique tardive. Il faudrait leur recommander de rester dans un endroit où elles auront rapidement accès à des soins médicaux, au besoin, durant les 10 jours suivant la vaccination.

Il faudrait prendre en considération les antécédents d'urticaire ou d'angio-oedème après un autre vaccin, une piqûre d'hyménoptère, la prise de médicaments ou d'autres stimulations, ou encore les antécédents d'hypersensibilité idiopathique lorsqu'on met en balance les risques et les avantages inhérents à la vaccination d'une personne. Il n'y a aucune donnée qui tend à démontrer l'efficacité de l'administration prophylactique d'antihistaminiques ou de stéroïdes comme moyen de prévenir les réactions allergiques au vaccin contre l'EJ.

## Usage durant la grossesse et l'allaitement

Le vaccin n'a pas été évalué chez les femmes enceintes ni chez celles qui allaitent. On ne sait pas si le vaccin contre l'EJ peut être dommageable pour le fœtus lorsqu'il est administré pendant la grossesse. Les femmes enceintes qui doivent se rendre dans des zones où le risque de contracter l'EJ est élevé devraient être vaccinées si le risque d'infection pour elles-mêmes ou le fœtus l'emporte sur le risque théorique inhérent à la vaccination. Le vaccin n'est pas contre-indiqué chez les femmes qui allaitent.

## Usage chez les sujets immunodéprimés

Il est possible que la réponse immunitaire aux vaccins en général et aux vaccins tués en particulier soit moins bonne chez les personnes qui suivent un traitement immunosuppresseur. La vaccination contre l'EJ devrait être reportée, si possible, pendant que les patients suivent ce type de traitement. Lorsque ces personnes sont appelées à voyager, on peut les vacciner tel que décrit précédemment, mais il faut comprendre que la réponse immunitaire ne sera peut-être pas optimale. Selon une étude récente portant



sur des enfants thaïlandais infectés par le VIH, jusqu'à 50 % des vaccins administrés de façon systématique pourraient être inefficaces.

## Références choisies

- Andersen MM, Ronne T. *Side-effects with Japanese encephalitis vaccine*. Lancet 1991;337:1044.
- Berg SW, Mitchell BS, Hanson RK et coll. *Systemic reactions in US Marine Corps personnel who received Japanese encephalitis vaccine*. Clin Infect Dis 1997;24:265-66.
- CDC. *Inactivated Japanese encephalitis virus vaccine: recommendations of the Immunization Practices Advisory Committee (ACIP)*. MMWR 1993;(RR- 1):1-15.
- Chambers TJ, Tsai TF, Pervikov Y et coll. *Vaccine development against dengue and Japanese encephalitis: report of a World Health Organization meeting*. Vaccine 1997;15:1494-1552.
- Defraites RF, Gambel JM, Hoke CH et coll. *Japanese encephalitis vaccine (inactivated, Biken) in US soldiers: immunogenicity and safety of vaccine administered in two dosing regimens*. Am J Trop Med Hyg 1999;61:288-93.
- Gambel JM, DeFraites R, Hoke C Jr et coll. *Japanese encephalitis vaccine: persistence of antibody up to 3 years after a three-dose regimen*. J Infect Dis 1995;171:1074.
- Hoke CH, Nisalak A, Sangawhipa N et coll. *Protection against Japanese encephalitis by inactivated vaccines*. N Engl J Med 1988;319:608-14.
- Jelinek T, Northdurft HD. *Japanese encephalitis vaccine in travellers. Is wider use prudent?* Drug Safety 1997;16:153.
- Kurane I, Takasaki T. *Immunogenicity and protective efficacy of the current inactivated Japanese encephalitis vaccine against different Japanese encephalitis virus strains*. Vaccine 2000;18:33-5.
- Liu Z-L, Hennessy S, Strom BL et coll. *Short-term safety of live attenuated Japanese encephalitis vaccine: results of a randomized trial with 26,239 subjects*. J Infect Dis 1997;176:1366-39.
- Plesner A, Ronne T, Wachmann H. *Case-control study of allergic reactions to Japanese encephalitis vaccine*. Vaccine 2000;18:1830-36.
- Plesnes AM, Arlien-Soborg P, Herning M. *Neurological complications to vaccination against Japanese encephalitis*. Eur J Neurol 1998;5:479-85.
- Poland JD, Cropp CB, Craven RB et coll. *Evaluation of the potency and safety of inactivated Japanese encephalitis vaccine in U.S. inhabitants*. J Infect Dis 1990;161:878-82.
- Robinson HC, Russell ML, Csokoney WM. *Japanese encephalitis vaccine and adverse effects among travellers*. CDWR 1991;17:173-77.
- Rojanasuphot S, Shaffer N, Chotpitayasundondh T et coll. *Response to JE vaccine among HIV-infected children, Bangkok, Thailand*. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1998;29:443-50.
- Ruff TA, Eisen D, Fuller A et coll. *Adverse reactions to Japanese encephalitis vaccine*. Lancet 1991;338:881-82.
- Sakaguchi M, Yoshida M, Kuroda W et coll. *Systemic immediate-type reactions to gelatin included in Japanese encephalitis vaccines*. Vaccine 1997;15:121-2.
- Takahashi H, Pool V, Tsai TF et coll. and the VAERS Working Group. *Adverse events after Japanese encephalitis vaccination: review of post-marketing surveillance data from Japan and the United States*. Vaccine 2000;18:2963-69.

- Tsai TF. *New initiatives for the control of Japanese encephalitis by vaccination: minutes of a WHO/CVI meeting, Bangkok, Thailand, 13-15 October 1998.* Vaccine 2000;18:1-25.
- Tsarev SA, Sanders ML, Vaughn DW et coll. *Phylogenetic analysis suggests only one serotype of Japanese encephalitis virus.* Vaccine 2000;18:36-43.
- Vaughn DW, Hoke CH. *The epidemiology of Japanese encephalitis: prospects for prevention.* Epidemiol Rev 1992;14:197-221.

## Vaccin contre la fièvre jaune

La fièvre jaune (FJ) est une fièvre hémorragique zoonotique causée par un arbovirus propagé par les moustiques de l'espèce *Aedes aegypti*. L'évolution de la FJ comporte trois stades : une période de maladie fébrile non spécifique accompagnée de céphalée, de malaise, de faiblesse, de nausées et de vomissements est suivie par une brève période de rémission, à laquelle succède, dans un troisième temps, une fièvre hémorragique accompagnée de saignements digestifs et d'hématémèse, d'ictère, d'hémorragies, d'instabilité cardiovasculaire, d'albuminurie, d'oligurie et de myocardite. Le taux de létalité s'élève à 50 %.

La FJ est une maladie quarantenaire assujettie au *Règlement sanitaire international*. Les cas doivent être signalés à l'OMS dans les 24 heures par l'entremise de la Division de la quarantaine et de la santé des migrants de Santé Canada. Il faut contacter immédiatement la Division au numéro 613-954-3236 si l'on soupçonne un cas de FJ. Après les heures de bureau, prière de communiquer avec le médecin de garde, au numéro 613-545-7661.

### Épidémiologie

La FJ est endémique dans les régions tropicales de l'Afrique subsaharienne équatoriale et de l'Amérique du Sud entre les latitudes 15 degrés nord et 15 degrés sud (voir les cartes 1 et 2). Elle ne sévit pas en Asie, bien que le vecteur de la maladie *Aedes aegypti* y soit présent. Dans beaucoup de pays, les moustiques du genre *Aedes* sont endémiques, mais ils ne sont pas porteurs du virus. Ces pays peuvent, en vertu du *Règlement sanitaire international*, exiger une preuve de vaccination contre la FJ aux voyageurs qui veulent y entrer.

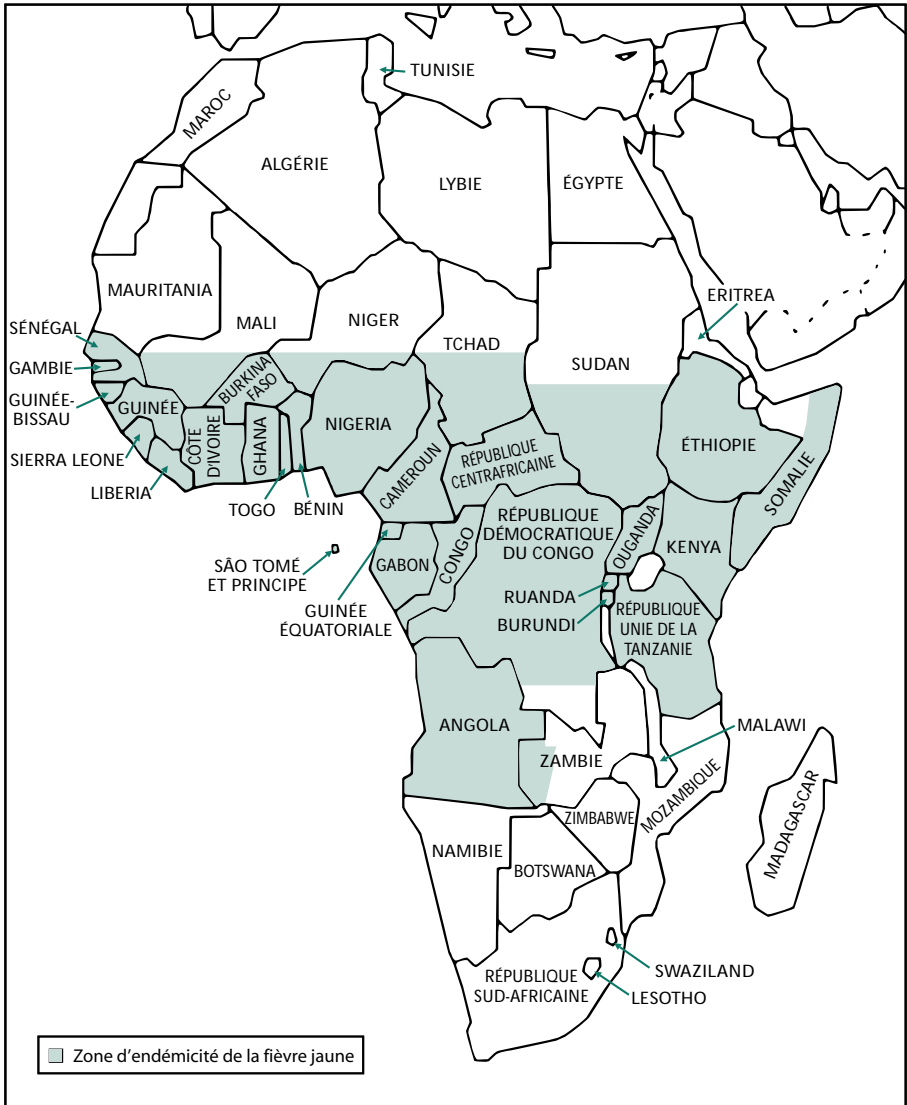
À l'échelle mondiale, 90 % des cas de FJ surviennent en Afrique et 10 %, dans les Amériques. La maladie se manifeste sous deux formes épidémiologiques, la forme urbaine et la forme sylvatique (ou fièvre jaune de brousse), toutes deux causées par le même virus. Les éclosions urbaines sont attribuables à la transmission du virus par *Aedes aegypti*, moustique très répandu sous les tropiques. La FJ urbaine sévit particulièrement en Afrique et pourrait devenir préoccupante en Amérique du Sud. La FJ sylvatique est une maladie des singes des forêts d'Amérique du Sud et d'Afrique, transmise à l'humain, notamment aux travailleurs forestiers et aux employés des sociétés pétrolières, par les moustiques *Aedes* de ces forêts.

La recrudescence récente de la FJ dans certains pays a incité l'OMS à prévoir la vaccination systématique contre la FJ dans le Programme élargi de vaccination.

La lutte contre la FJ comprend la protection contre les moustiques du genre *Aedes* qui piquent le jour, l'élimination du moustique *A. aegypti* des zones urbaines et la vaccination des personnes qui risquent d'être exposées au virus. Les Canadiens non immunisés peuvent contracter la FJ au cours de voyages à l'étranger, mais ils ne peuvent pas la transmettre à leur retour au pays, puisque le moustique vecteur n'y est pas présent.

– Carte 1 –

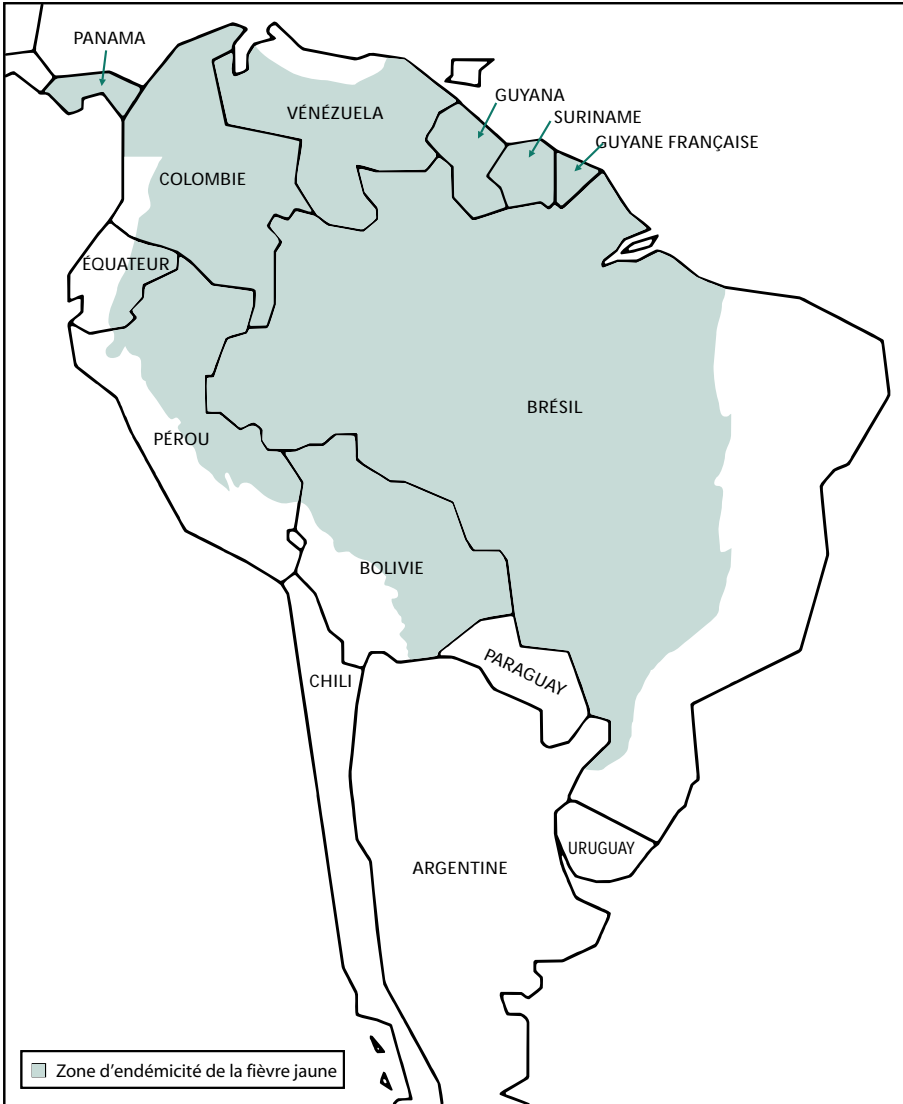
Zones d'endémicité de la fièvre jaune en Afrique



Source : OMS. *Voyages internationaux et santé : vaccinations exigées et conseils d'hygiène*. Genève : OMS, 2001.

– Carte 2 –

Zones d'endémicité de la fièvre jaune dans les Amériques



Source : OMS. *Voyages internationaux et santé : vaccinations exigées et conseils d'hygiène*. Genève : OMS, 2001.

Depuis 1996, des cas de FJ ont été signalés chez des voyageurs américains et européens qui s'étaient rendus dans des régions d'Afrique et d'Amérique du Sud où cette maladie est endémique. Fait digne de mention, aucun de ces touristes n'avait été vacciné contre la FJ. Aucun cas de FJ n'a été signalé à Santé Canada depuis 1924, année où la surveillance de cette maladie a été instaurée.

## Préparations vaccinales homologuées

Un vaccin vivant contre la FJ (YF-VAX<sup>®</sup>), fabriqué par Aventis Pasteur, est homologué au Canada. Il est préparé dans des embryons de poulet, à partir de la souche atténuée 17D. La préparation lyophilisée renferme du sorbitol et de la gélatine qui servent de stabilisants. Il n'y a aucun agent de conservation dans le vaccin ni dans le diluant qui l'accompagne.

## Efficacité et immunogénicité

L'immunité se développe 10 jours après la primovaccination et persiste pendant plus de 10 ans.

## Indications

Le vaccin est recommandé pour tous les voyageurs âgés de  $\geq 9$  mois qui circulent ou habitent dans des pays d'Afrique, d'Amérique centrale et d'Amérique du Sud où les cas de FJ doivent être déclarés ou qui exigent la vaccination contre la FJ. La vaccination est également recommandée pour les personnes qui doivent se rendre à l'extérieur des zones urbaines, dans des pays qui ne déclarent pas officiellement les cas de FJ, mais qui sont situés dans les zones d'endémicité de cette maladie (voir les cartes 1 et 2). On recommande également la vaccination du personnel de laboratoire appelé à manipuler le virus de la FJ.

Il y a lieu de vacciner les nourrissons de 4 à 9 mois, les femmes enceintes, les personnes immunodéprimées et les voyageurs de  $> 65$  ans seulement s'ils doivent se rendre dans des régions à risque élevé, si le voyage ne peut être retardé et s'il est impossible de bien se prémunir contre les piqûres de moustiques. Le vaccin ne doit pas être administré aux nourrissons de  $< 4$  mois.

Dans certains pays, le vaccin contre la FJ est requis par la loi comme condition d'entrée pour tous les voyageurs, quel que soit leur pays d'origine, et dans d'autres pays, pour les voyageurs en provenance de zones d'endémicité. Dans certains cas, le vaccin est recommandé, bien qu'il ne soit pas imposé par la loi, par exemple, si des cas de FJ ont été signalés dans le pays de destination. Dans certains pays asiatiques et d'autres pays tropicaux où aucun cas de FJ n'a jamais été recensé mais où le moustique vecteur est présent, on exige le vaccin pour des voyageurs en provenance d'un pays où la FJ est endémique afin d'éviter qu'ils n'introduisent la maladie dans le pays. Les services de santé publique sont en mesure de fournir les renseignements les plus récents sur les pays qui exigent le Certificat international de vaccination. On peut aussi communiquer avec le Programme de médecine des voyages de Santé Canada par Internet à <http://www.santevoyage.gc.ca>.

Le vaccin ne peut être administré aux voyageurs internationaux que par les centres de vaccination contre la FJ approuvés par Santé Canada, lesquels délivrent un Certificat international de vaccination dûment validé. On peut obtenir la liste de ces centres auprès du Programme de médecine des voyages de Santé Canada 613-957-8739. Le Certificat international de vaccination contre la FJ est valide pour 10 ans, à compter du 10<sup>e</sup> jour suivant la primovaccination et immédiatement après la revaccination.

Les voyageurs qui ont besoin du certificat mais pour qui le vaccin contre la FJ est contre-indiqué (voir la section Précautions et contre-indications) doivent tout de même se rendre à un centre approuvé de vaccination contre la FJ, où on leur remettra une exemption après avoir réalisé une évaluation individuelle du risque.

Les professionnels de la santé doivent savoir que les voyageurs non munis d'un Certificat international de vaccination en règle ou, à défaut d'une lettre exposant les motifs d'exemption, peuvent se voir refuser l'entrée dans un pays où ce document est exigé. Il est aussi possible qu'ils se fassent offrir de recevoir le vaccin au point d'entrée (p. ex., un aéroport), dans un centre dont les pratiques de vaccination ne répondent pas aux normes canadiennes.

## Voie d'administration

Injection sous-cutanée.

## Doses de rappel

On recommande la revaccination tous les 10 ans, au besoin. La revaccination fait grimper le titre d'anticorps, bien que les conclusions de plusieurs études indiquent que l'immunité persiste pendant au moins 30 ou 35 ans et probablement pendant toute la vie.

## Tests sérologiques

Ni requis ni recommandés.

## Conditions d'entreposage

La préparation lyophilisée doit être conservée dans un congélateur à la température recommandée par le fabricant jusqu'à sa reconstitution au moyen du diluant fourni par le fabricant (soluté physiologique stérile). Il faut éviter que le diluant ne gèle. Le vaccin non utilisé doit être jeté 1 heure après sa reconstitution.

## Administration simultanée d'autres vaccins

La réponse sérologique au vaccin contre la FJ n'est pas entravée par l'administration simultanée d'autres vaccins vivants, y compris le vaccin oral contre le choléra et le vaccin oral contre la typhoïde. Si les autres vaccins vivants ne sont pas administrés en même temps, ils doivent être donnés à des intervalles d'au moins 4 semaines. Les vaccins inactivés peuvent être administrés simultanément ou n'importe quand après

l'administration du vaccin contre la FJ. Le vaccin contre le choléra administré par voie parentérale (qui n'est plus utilisé au Canada) fait cependant exception à la règle. Il est préférable de l'administrer au moins 3 semaines après la vaccination contre la FJ pour éviter que les réponses immunitaires ne s'entravent mutuellement.

L'administration d'immunoglobulines et du vaccin contre la FJ, soit simultanément, soit dans un court intervalle, ne modifie pas la réponse immunitaire parce que les immunoglobulines sont peu susceptibles de contenir des anticorps dirigés contre le virus de la FJ.

Bien que la chloroquine inhibe la réplication du virus de la FJ *in vitro*, elle n'entrave pas la réponse immunitaire au vaccin chez les sujets qui en reçoivent dans le cadre d'une prophylaxie antipaludéenne.

## Effets secondaires

Dans l'ensemble, le vaccin s'est révélé sûr et efficace. Des réactions locales ont été signalées après son administration; dans les 5 à 10 jours qui suivent, de 2 % à 5 % des personnes vaccinées présentent des symptômes mineurs, entre autres un léger mal de tête, une myalgie et une faible fièvre. Moins de 0,2 % des personnes vaccinées doivent mettre un frein à leurs activités quotidiennes. Les réactions d'hypersensibilité immédiate caractérisées par des éruptions cutanées, de l'urticaire ou de l'asthme sont rares (fréquence estimative de 1/130 000 à 1/250 000). Elles se produisent généralement chez les personnes qui ont des antécédents d'allergie aux œufs ou à d'autres substances. On a récemment découvert que les stabilisants à base de gélatine étaient à l'origine de réactions allergiques à d'autres vaccins.

Aux États-Unis, on a signalé deux cas d'encéphalite (sur un total de 34 millions de doses administrées) associés dans le temps au vaccin contre la FJ. Dans un de ces cas, dont l'issue a été mortelle, le virus de la souche 17D a été isolé dans le cerveau de la victime.

De 1996 à 2001, on a recensé dans le monde sept cas de syndrome évocateur d'une septicémie associés dans le temps au vaccin 17D contre la FJ. Cet effet secondaire n'avait jamais été signalé auparavant. Quatre de ces sept personnes étaient de nationalité américaine (âge : 63, 67, 76 et 79 ans) et une, de nationalité australienne (âge : 53 ans). Elles sont toutes tombées malades de 3 à 4 jours après l'administration du vaccin 17D 204. Les deux autres personnes (âge : 5 et 22 ans), de nationalité brésilienne, sont tombées malades de 3 à 4 jours après l'administration du vaccin 17DD (il est à noter que ce vaccin est différent de celui administré au Canada, aux États-Unis et en Australie). Toutes ces personnes ont été gravement malades et ont eu besoin de soins intensifs. Le syndrome évocateur d'une septicémie qu'elles ont présenté était caractérisé par de la fièvre, une hypotension, une insuffisance rénale, une élévation du taux d'enzymes hépatocellulaires, une hyperbilirubinémie, une lymphocytopénie et une thrombopénie. Six d'entre elles (85,7 %) sont décédées. L'estimation de la fréquence signalée de ce syndrome était de 2,5 pour 1 000 000 aux États-Unis et de 1 pour 11 500 000 au Brésil. Durant la période où ces effets secondaires sont survenus, il n'y avait aucun système officiel de déclaration des effets secondaires au Brésil. Chez quatre de ces cas, on a isolé le virus de



la souche vaccinale ailleurs que dans le sang, notamment dans le liquide céphalorachidien, le cœur, le cerveau, le foie, le rein et la rate.

Selon les experts, le vaccin vivant atténué contre la FJ doit être considéré comme une cause probable du syndrome évocateur d'une septicémie dans ces cas. Des études sont en cours afin de déterminer la cause et les facteurs de risque de ces effets secondaires rares associés dans le temps à deux sous-types du vaccin 17D contre la FJ.

Au Canada, les effets secondaires des vaccins sont signalés par les professionnels de la santé grâce à un système volontaire de surveillance passive. Santé Canada a passé en revue tous les effets secondaires associés à l'administration du vaccin contre la FJ qui avaient été signalés au Canada de 1987 à 2000. Il y avait 159 rapports faisant état d'effets secondaires liés à l'administration du vaccin seul (67 cas) ou en association avec d'autres vaccins (92 cas). De ces 159 cas, 61,8 % s'étaient produits chez des femmes, et 65,6 % des personnes touchées étaient âgées de 20 à 49 ans (moyenne d'âge : 37,3 ans). Les effets secondaires les plus fréquemment signalés étaient les suivants : réaction locale ou douleur au bras et à l'épaule (54,3 %), symptômes généraux comme une réaction allergique (32,1 %) ou de la fièvre (27 %). Dans la plupart des cas, les effets secondaires avaient été bénins et étaient disparus spontanément même si 43 personnes (27 %) avaient dû consulter leur médecin et que 12 personnes (7,6 %) avaient été hospitalisées.

Dans 51 des 159 cas (32,1 %), on ne disposait pas de renseignements sur leur issue. Parmi les 108 cas documentés, 102 personnes (94,4 %) s'étaient complètement rétablies et les six autres (5,6 %) avaient des séquelles au moment de la rédaction du rapport. Dans la plupart des cas, les personnes étaient en bonne santé et 26 d'entre elles (16,4 %) avaient des antécédents d'allergie. D'après une recension récente des effets secondaires des vaccins signalés de 1990 à 1998 au Vaccine Adverse Event Reporting System des États-Unis, un système de surveillance passive, les personnes de  $\geq 65$  ans seraient plus nombreuses que les jeunes à éprouver des effets secondaires généraux après avoir été vaccinées contre la FJ.

## Contre-indications et précautions

Toute allergie à un composant d'un vaccin ou toute réaction anaphylactique antérieure au vaccin contre la FJ est une contre-indication de la vaccination. Étant donné que ce vaccin est élaboré à partir d'embryons de poulet, il ne doit pas être administré aux personnes qui ont une hypersensibilité connue aux œufs de poule se manifestant sous forme d'urticaire, d'œdème de la bouche et de la gorge, de difficultés respiratoires et d'hypotension. Si on estime indispensable de vacciner une personne ayant des antécédents possibles d'hypersensibilité aux œufs à cause d'une forte probabilité d'exposition au virus, on peut lui administrer une dose d'essai par voie intradermique (des instructions plus détaillées figurent sur la notice du fabricant) sous étroite surveillance médicale. On peut également envisager d'effectuer une épreuve de provocation graduée, selon les modalités décrites à la page 15 du présent Guide.

Les nourrissons de < 4 mois ne doivent pas recevoir le vaccin contre la FJ étant donné le risque d'encéphalite.

### Enfants

Les nourrissons de < 4 mois courent plus de risques que les autres enfants de présenter des effets secondaires graves (encéphalite) associés au vaccin contre la FJ. Ce type de complication semble lié à l'âge. Dans la mesure du possible, la vaccination ne doit pas se faire avant l'âge de 9 mois. On doit éviter de vacciner les nourrissons de 4 à 9 mois à moins qu'il y ait un risque important d'exposition au virus à cause d'une épidémie de FJ.

### Femmes enceintes et mères allaitantes

On n'a pas réalisé d'études sur les effets du vaccin contre la FJ sur la reproduction animale. Il convient d'éviter d'administrer le vaccin aux femmes enceintes à moins que cela ne soit clairement indiqué, étant donné le risque d'acquisition de l'infection naturelle. Par le passé, beaucoup de femmes enceintes ont reçu le vaccin contre la FJ sans en éprouver d'effets secondaires importants. Une étude de petite envergure a révélé que le virus contenu dans le vaccin peut infecter le fœtus, mais le risque d'effets secondaires associés à l'infection congénitale n'a pas été établi. La vaccination accidentelle d'une femme pendant sa grossesse n'est pas une indication d'avortement thérapeutique.

Le virus de la FJ ne passe pas dans le lait maternel après la vaccination; il n'est donc pas contre-indiqué d'administrer le vaccin contre la FJ aux mères qui allaitent.

### Sujets immunodéprimés

L'infection par le virus contenu dans le vaccin pose un risque théorique chez les patients immunodéprimés à cause d'une infection par le VIH/sida, d'une leucémie, d'un lymphome ou d'un cancer généralisé, ou chez ceux dont la réponse immunitaire est inhibée par des corticostéroïdes, des agents alkylants, des antimétabolites ou une radiothérapie. Il faut donc faire preuve de prudence lorsqu'on vaccine des sujets immunodéprimés. Il convient de réaliser une évaluation individuelle des risques en s'appesantissant sur le risque réel de contracter la maladie et le degré d'immunodépression du sujet avant de procéder à la vaccination.

Quand un certificat de vaccination contre la FJ est requis mais que ce vaccin est contre-indiqué, le voyageur doit obtenir une exemption d'un centre approuvé de vaccination contre la FJ. La partie 6 du présent Guide présente plus d'information sur l'utilisation de vaccins à virus vivants chez les voyageurs immunodéprimés.

À la lumière des rapports récents d'effets secondaires chez des voyageurs âgés, dont il a déjà été question, il faut effectuer une évaluation individuelle du risque avant de vacciner une personne de > 65 ans.

## Sommaire des recommandations

- Le vaccin contre la FJ est recommandé pour les voyageurs âgés de  $\geq 9$  mois qui entendent circuler ou habiter dans des pays d'Afrique, d'Amérique centrale et d'Amérique

du Sud où les cas de FJ sont officiellement déclarés ou qui exigent le vaccin contre la FJ. Elle est également recommandée pour les voyageurs appelés à sortir des régions urbaines dans les pays où les cas de FJ ne sont pas officiellement déclarés mais qui se trouvent dans les zones d'endémicité de la FJ (voir les cartes 1 et 2).

- On recommande également la vaccination du personnel de laboratoire qui manipule le virus de la FJ.
- Il ne faut pas administrer le vaccin contre la FJ aux enfants de < 4 mois à cause du risque d'encéphalite.
- Il ne faut pas vacciner systématiquement les enfants de 4 à 9 mois, les voyageurs de > 65 ans ou ceux qui sont immunodéprimés. Avant d'administrer le vaccin à ces catégories de personnes, il faut effectuer une évaluation individuelle du risque.
- Les voyageurs qui ont besoin d'un Certificat international de vaccination mais chez qui le vaccin contre la FJ est contre-indiqué doivent obtenir une exemption auprès d'un centre approuvé de vaccination contre la FJ.

## Références choisies

- Barnett ED, Chen R. *Children and international travel: immunizations*. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:982-92.
- CDC. *Fever, jaundice and multiple organ system failure associated with 17D-derived yellow fever vaccination, 1996-2000*. *MMWR* 2001;50(30):643-5.
- CDC. *Fatal yellow fever in a traveler returning from Venezuela, 1999*. *MMWR* 2000;49(14):303-5.
- Choudri Y, Walop W. *Analyse des réactions indésirables déclarées à la suite de la vaccination contre la fièvre jaune – Canada, 1987-2000*. *RMTC* 2002;28:9-15.
- Coursaget P, Fritzell B, Blondeau C et coll. *Simultaneous injection of plasma derived or recombinant hepatitis B vaccines with yellow fever and killed polio vaccines*. *Vaccine* 1995;13:109-11.
- Döller C. *Vaccination of adults against travel-related infections, diseases, and new developments in vaccines*. *Infection* 1993;21:7-23.
- Kollavitsch H, Que JU, Wiedermann X et coll. *Safety and immunogenicity of live oral cholera and typhoid vaccines administered alone or in combination with antimalaria drugs, oral polio vaccine and yellow fever vaccines*. *J Infect Dis* 1997;175:871-75.
- McFarland JM, Baddour LM, Nelson JE et coll. *Imported yellow fever in a United States citizen*. *Clin Infect Dis* 1997; 25:1143-47.
- Monthan TP. *Yellow fever*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA, éd. *Vaccine*. 3<sup>e</sup> édition. Philadelphie, Pennsylvanie : WB Saunders, 1999:815-879.
- OMS. *Voyages internationaux et santé : vaccinations exigées et conseils d'hygiène*. Genève : Organisation mondiale de la Santé, 2000.
- Teichmann D, Grobusch MP, Wesselmann H et coll. *A haemorrhagic fever from Côte d'Ivoire*. *Lancet* 1999;354(9190):1608.
- Tsai TF, Paul R, Lynberg MC et coll. *Congenital yellow fever virus infection after immunization in pregnancy*. *J Infect Dis* 1993;163:15220-23.

## Vaccin contre haemophilus

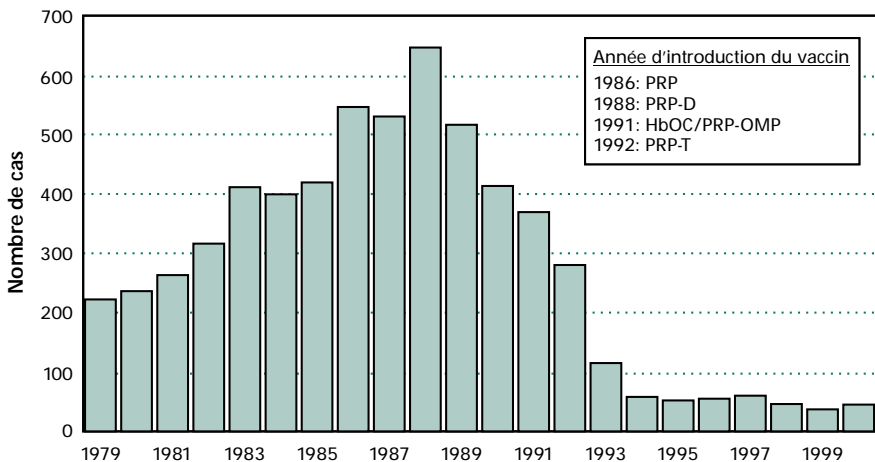
*Haemophilus influenzae* de type b (Hib) était la principale cause de méningite bactérienne et une cause importante d'autres infections invasives graves chez les jeunes enfants avant l'introduction des vaccins contre Hib. Environ 55 % à 65 % des enfants touchés étaient atteints de méningite, et les autres souffraient d'épiglottite, de septicémie, de cellulite, de pneumonie ou d'arthrite septique. Le taux de létalité de la méningite est de l'ordre de 5 %. En outre, des séquelles neurologiques graves sont observées chez 10 % à 15 % des survivants et 15 % à 20 % sont atteints de surdité (grave dans 3 % à 7 % des cas).

*H. influenzae* est aussi couramment associé à l'otite moyenne, à la sinusite, à la bronchite et à d'autres troubles des voies respiratoires. Mais comme ces troubles sont rarement causés par des micro-organismes de type b, les vaccins contre Hib n'ont pas réduit leur incidence.

###  pid miologie

Avant l'introduction des vaccins conjugués contre Hib au Canada en 1988, on d nombreait environ 2 000 cas d'infection à Hib chaque année. Depuis lors, l'incidence totale de la maladie a chuté de plus de 99 %. Aujourd'hui, la majorité des cas survient chez des enfants trop âgés pour avoir reçu la primovaccination. En 1998, 15 cas ont été d nombre s chez des enfants de < 5 ans. L'incidence était de 2 cas pour 100 000 enfants de < 1 an et de 0,5 cas pour 100 000 enfants de 1 à 5 ans. En 2000, les 12 centres qui participaient au Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux

***Haemophilus influenzae* type b (Hib) –  
Cas signalés, Canada, 1979-2000\***



\* 1979-85 : cas signalés de méningite causée par Hib seulement  
1986-2000 : toutes formes invasives (méningite et septicémie)

vaccins (IMPACT) mis en œuvre à l'échelle du pays n'ont dépisté que quatre cas. Deux de ces cas étaient des nourrissons de < 8 mois qui n'avaient pas encore reçu la série vaccinale primaire en trois doses et les deux autres ont été considérés comme des échecs vaccinaux. Vers la fin des années 90, il y a eu plusieurs cas d'infection à Hib, considérés comme évitables, chez des enfants non vaccinés.

Le risque de méningite causée par Hib est au moins deux fois plus élevé chez les enfants qui fréquentent la garderie à plein temps que chez ceux qui restent à la maison. Le risque est également plus élevé chez les enfants qui présentent un trouble splénique (p. ex., anémie falciforme ou drépanocytose, asplénie) ou un déficit immunitaire ainsi que chez les enfants inuits.

## Préparations vaccinales homologuées

L'ensemble des provinces et des territoires canadiens ont inclus le vaccin conjugué contre Hib dans leur programme d'immunisation pour enfants. Les vaccins conjugués contre Hib font partie de la deuxième génération de vaccins contre les maladies causées par Hib et ont remplacé un ancien produit à base de polysaccharides. Les antigènes conjugués de protéines et de polysaccharides ont l'avantage d'induire, chez les nourrissons et les jeunes enfants, une réponse immunitaire supérieure à celle du vaccin polysaccharidique purifié. Ce dernier ne stimule que les lymphocytes B, alors que le premier stimule les macrophages, les lymphocytes T auxiliaires et les lymphocytes B, ce qui se traduit par une réponse immunitaire nettement supérieure et par la création d'une mémoire immunologique.

Depuis 1997, trois vaccins conjugués contre Hib sont homologués au Canada pour la vaccination des nourrissons de  $\geq 2$  mois. Il s'agit du HbOC (HibTITER<sup>MC</sup>), PRP-OMP (PedvaxHIB<sup>MC</sup>) et PRP-T (Act-HIB<sup>MC</sup>). Un quatrième vaccin conjugué contre Hib, PRP-D (ProHIBIT<sup>MC</sup>), est homologué seulement pour la vaccination des enfants de  $\geq 18$  mois. Ce dernier vaccin n'est cependant pas recommandé au Canada parce qu'il induit une réponse immunitaire qui n'est pas optimale comparativement à d'autres vaccins conjugués contre Hib.

Les vaccins conjugués contre Hib diffèrent les uns des autres à divers égards, notamment pour ce qui est du support protéique, de la taille des polysaccharides et du type de diluant et d'agent de conservation utilisé. Depuis 1997, l'ensemble des provinces et des territoires du Canada utilisent le vaccin PRP-T parce qu'il s'agit du seul vaccin conjugué contre Hib homologué qui peut être utilisé en association avec le vaccin acellulaire contre la coqueluche et les anatoxines diphtérique et tétanique, avec ou sans le vaccin inactivé contre la poliomyélite.

Les supports protéiques des vaccins conjugués contre Hib ne doivent pas être considérés comme des agents d'immunisation contre la diphtérie, le tétanos ou la méningococcie.

## Efficacité et immunogénicité

HbOC, PRP-OMP et PRP-T suscitent une bonne réponse immunitaire après la primo-vaccination chez les nourrissons de 2 à 3 mois et plus et permettent d'avoir une excellente réponse secondaire à l'âge de 15 à 18 mois. La réponse secondaire peut être induite par n'importe lequel des vaccins conjugués contre Hib.

Dans l'ensemble du Canada, le vaccin conjugué contre *H. influenzae* est maintenant administré en association avec le vaccin contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche et la poliomyélite sous l'appellation Pentacel<sup>MC</sup>. Plusieurs études ont démontré qu'un vaccin associé suscitait une réponse immunitaire réduite au composant Hib ; Pentacel<sup>MC</sup> fait exception. De plus, après le passage à Pentacel<sup>MC</sup>, un seul cas d'infection invasive à Hib a été signalé au Canada à la suite de la série vaccinale primaire.

Injectés en une seule dose à des enfants non immunisés de  $\geq 15$  mois, HbOC, PRP-OMP et PRP-T suscitent une excellente réponse immunitaire ( $> 1 \mu\text{g/mL}$ ) chez 80 % à 100 % des enfants. La durée de l'immunité, lorsque l'immunisation a eu lieu conformément au calendrier de vaccination, est inconnue et doit faire l'objet d'études plus poussées. Les données actuelles semblent indiquer que cette protection est de longue durée.

On peut détecter l'antigène capsulaire polysaccharidique dans l'urine des vaccinés jusqu'à 2 semaines après l'administration du vaccin conjugué. Ce phénomène pourrait être faussement interprété comme une antigénurie imputable à une infection invasive à Hib.

L'échec vaccinal consécutif à l'administration du vaccin conjugué contre Hib, défini comme la survenue d'une infection invasive à Hib confirmée plus de 28 jours après la fin de la série vaccinale primaire, peut se produire, mais il s'agit d'un incident rare avec les produits qui sont actuellement utilisés.

## Indications

On recommande l'administration systématique du vaccin conjugué contre Hib à tous les nourrissons à partir de l'âge de 2 mois. Dans la mesure du possible, il faudrait utiliser le même vaccin pour toutes les doses de la série primaire. Les données dont nous disposons actuellement indiquent cependant que des séries primaires consistant en trois doses de vaccins conjugués contre Hib différents produisent des réponses immunitaires adéquates. Dans le cas où l'utilisation d'un produit différent est inévitable, par exemple, lorsqu'un enfant déménage dans une autre province qui emploie un vaccin différent contre Hib, il importe de noter soigneusement le vaccin particulier utilisé pour chaque dose de la série primaire.

Les enfants qui sont atteints d'une maladie invasive à Hib avant l'âge de 24 mois devraient quand même recevoir le vaccin tel que recommandé étant donné que la maladie naturelle peut ne pas induire une protection contre l'infection.

Les infections dues à des bactéries encapsulées, dont *H. influenzae*, surviennent plus souvent chez les enfants qui présentent des troubles primitifs ou secondaires de l'immunité

humorale, notamment les troubles de la production ou de la fonction des anticorps, les lymphoréticulopathies malignes et les cancers des organes hématopoïétiques, les dyscrasies, la fonte protéique, l'asplénie anatomique ou fonctionnelle, les greffes de moelle osseuse et l'infection à VIH. Quant aux enfants de > 5 ans ou aux adultes qui n'ont pas été immunisés et qui sont atteints de ces maladies sous-jacentes, l'efficacité de la vaccination contre Hib est inconnue. Même si les données sur l'efficacité sont limitées, le vaccin contre Hib est couramment administré aux personnes qui présentent une asplénie anatomique ou fonctionnelle, et il peut être envisagé chez d'autres personnes immunodéprimées qui sont à risque accru d'infection invasive à Hib. Dans ces cas, il peut être utile de consulter un spécialiste des maladies infectieuses.

## Calendrier et posologie

Le calendrier recommandé pour le vaccin PRP-T est présenté au tableau de même que les calendriers pour les autres produits homologués. La posologie de chaque vaccin conjugué contre Hib est de 0,5 mL. Les nourrissons et les enfants qui reçoivent la série vaccinale primaire contre Hib après l'âge de 2 mois devraient être vaccinés le plus tôt possible conformément au calendrier présenté dans le tableau.

### Calendrier de vaccination détaillé pour les vaccins conjugués contre *Haemophilus b*

Vaccin	Âge à la première dose (mois)	Série primaire	Âge à la dose de rappel* (mois)
PRP-T <sup>†</sup> (Avantis Pasteur)	2-6	3 doses à 2 mois d'intervalle	15-18
	7-11	2 doses à 2 mois d'intervalle	15-18
	12-14	1 dose	15-18
	15-59	1 dose	
HbOC <sup>‡</sup> (Wyeth Ayerst)	2-6	3 doses à 2 mois d'intervalle	15-18
	7-11	2 doses à 2 mois d'intervalle	15-18
	12-14	1 dose	15-18
	15-59	1 dose	
PRP-OMP** (Merck Frosst)	2-6	2 doses à 2 mois d'intervalle	12
	7-11	2 doses à 2 mois d'intervalle	15-18
	12-14	1 dose	15-18
	15-59	1 dose	

\* La dose de rappel devrait être donnée au moins 2 mois après la dose antérieure.

† Vendu sous forme de poudre lyophilisée qui peut être reconstituée avec n'importe lequel des produits Avantis Pasteur suivants : le diluant fourni, DCT adsorbé, DCT-polio adsorbé ou Quadrace<sup>MC</sup>.

‡ Vendu sous forme de solution (HibTITER<sup>MC</sup>) pour injection dans un membre différent de celui utilisé pour d'autres vaccins ou comme formulation liquide prémélangée en association avec le DCT adsorbé de Wyeth Ayerst (TETRAMUNE<sup>MC</sup>).

\*\* Vendu sous forme de poudre lyophilisée qui doit être reconstituée seulement avec le diluant Merck Frosst.

Les enfants âgés de 15 à 59 mois qui n'ont jamais été immunisés doivent recevoir une seule dose de PRP-T, HbOC ou PRP-OMP.

## Préparation et voie d'administration

Les vaccins conjugués contre Hib qui sont vendus sous forme de poudre lyophilisée devraient être reconstitués uniquement avec les produits fournis par le même fabricant, tel qu'il est recommandé dans les monographies des produits. Les vaccins conjugués devraient être administrés par voie intramusculaire.

Un traitement à la rifampicine ou toute autre chimioprophylaxie appropriée n'est pas nécessaire pour les personnes de l'entourage des cas index d'infection invasive à Hib lorsque ces contacts sont complètement immunisés contre Hib. On dit d'une personne qu'elle est complètement immunisée lorsqu'elle a reçu la série vaccinale primaire contre Hib de même que la dose de rappel conformément au calendrier présenté dans le tableau. Lorsque les contacts qui sont âgés de < 48 mois ne sont pas complètement immunisés, il est recommandé de consulter le service local de santé publique.

## Doses de rappel et revaccination

On peut obtenir des titres protecteurs d'anticorps (anti-PRP) chez 99 % des enfants après la fin de la série vaccinale PRP-T primaire de trois doses. Cependant, les titres d'anticorps chutent par la suite, c'est pourquoi il faut administrer, à l'âge de 15 à 18 mois, une dose de rappel de l'un des vaccins conjugués contre Hib approuvés pour l'immunisation des nourrissons. Des données récentes du Royaume-Uni révèlent toutefois que l'efficacité du vaccin demeure élevée même si les titres d'anticorps baissent en l'absence de dose de rappel. On a donc conclu que la dose de rappel à l'âge de 15 à 18 mois ne serait pas nécessaire si le taux de primovaccination demeure élevé.

Dans le cas des enfants qui présentent des affections qui les prédisposent à l'infection par des bactéries encapsulées et qui ont déjà reçu la série vaccinale primaire contre Hib et la dose de rappel, on ignore si des doses supplémentaires du vaccin contre Hib sont bénéfiques.

## Conditions d'entreposage

Les vaccins conjugués contre Hib doivent être conservés à une température variant entre 2 °C et 8 °C et ne doivent pas être congelés. Les vaccins qui doivent être reconstitués doivent être utilisés immédiatement après la reconstitution.

## Administration simultanée d'autres vaccins

PRP-T et HbOC peuvent être associés à d'autres vaccins produits par leurs fabricants respectifs. Les vaccins associés permettent l'administration de multiples antigènes en une seule injection et présentent des profils d'innocuité comparables à ceux des vaccins administrés séparément.



Les quatre vaccins conjugués contre Hib peuvent être administrés en même temps que le vaccin oral contre la poliomyélite, les vaccins contre la rougeole, les oreillons, la rubéole, l'hépatite B, le pneumocoque et le méningocoque, mais à un point d'injection différent. On ne dispose d'aucune donnée concernant l'administration des vaccins conjugués contre Hib en même temps que le vaccin contre l'influenza.

## Effets secondaires

On a signalé des cas de fièvre supérieure à 38,3 °C chez une minorité de nourrissons qui ont reçu le vaccin conjugué contre Hib, seul ou en association avec d'autres vaccins. Une réaction localisée au point d'injection, incluant de la douleur, une rougeur et une tuméfaction, survient chez 25 % des enfants immunisés. Ces symptômes sont légers et se résorbent généralement en 24 heures. Aucun effet secondaire grave n'a été noté dans les essais cliniques, bien que quelques épisodes allergiques liés dans le temps à l'administration du vaccin aient été signalés chez des enfants plus âgés qui ont reçu le vaccin dans le cadre de leur programme de vaccination systématique.

## Contre-indications

La vaccination est contre-indiquée chez les sujets qui sont allergiques à l'un des composants du vaccin.

## Références choisies

- Aderson EL, Decker MD, Englund JA et coll. *Interchangeability of conjugated **Haemophilus influenzae** type b vaccin in nourrissons*. JAMA 1995;273:849-53.
- Committee on Infectious Diseases. *Haemophilus influenzae infections*. Dans : American Academy of Pediatrics. *Report of the Committee of infectious Diseases (Red Book)*, 25<sup>e</sup> éd. Elk Grove Village, IL : American Academy of Pediatrics, 2000:262-743 1.
- Eskola J. *Analysis of **Haemophilus influenzae** type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis combination vaccin*. Infect Dis 1996;174:S302-5.
- Friede A, O'Carroll PW, Nicola RM et coll, éd. Centers for Disease Control and Prevention. *CDC prevention guidelines. A guide to action*. Baltimore : William and Wilkins, 1997:394-492.
- LLCM. *Rapport sur l'immunisation au Canada, 1996*. RMTc 1997;23S4:13-4.
- Programme de surveillance de l'immunisation active (IMPACT) de la Société canadienne de pédiatrie et du Laboratoire de lutte contre la maladie. *Recent trends in pediatric **Haemophilus influenzae** type b infections in Canada*. Can Med Assoc J 1996;154:1041-47.
- Scheifele D, Halperin S. *Lutte contre l'infection à **Haemophilus influenzae** de type b à l'aide de PENTACEL<sup>MC</sup>, Canada, 1998-1999*. RMTc 2000;26:93-6.
- Heath PT, Booy R, Slack MPE et coll. *Are hib booster vaccinations redundant?* Lancet 1997;349(9060):1197-202.

## Vaccin contre l'hépatite A

Le virus de l'hépatite A (VHA) est un virus à ARN comptant un seul sérotype. L'infection par ce virus cause habituellement une hépatite clinique chez les adultes et les enfants d'âge scolaire, mais est souvent asymptomatique chez les enfants plus jeunes. Les symptômes habituels sont l'anorexie, les nausées, la fatigue, la fièvre et l'ictère. La gravité de la maladie augmente avec l'âge. Le malade peut prendre 4 à 6 semaines et parfois des mois à s'en remettre. Dans environ 15 % des cas, on observe une hépatite récurrente persistant jusqu'à un an, on ne connaît pas de cas d'infection chronique qui ait duré plus longtemps. Dans environ 25 % des cas signalés chez des adultes, il faut hospitaliser le malade. La maladie fulminante avec nécrose hépatique est rare, mais elle peut être mortelle. Les personnes qui souffrent d'une maladie hépatique chronique préexistante courent un risque accru de complications graves associées à une infection à VHA. On estime que le taux général de mortalité due à l'hépatite A se situe entre 0,1 % et 0,3 %, mais qu'il peut atteindre 1,8 % passé l'âge de 50 ans.

### Épidémiologie

La transmission du VHA se fait par la voie fécale-orale, par contact direct avec des personnes infectées ou, de façon indirecte, par la consommation d'eau ou d'aliments contaminés, en particulier des crustacés et coquillages crus. Le virus peut survivre pendant des jours, voire des semaines, dans l'environnement. Le virus est excrété dans les selles et, partant, l'infectiosité est maximale durant la dernière partie de la période d'incubation, l'infectiosité atteignant un sommet durant les 2 semaines précédant l'apparition des symptômes. L'infectiosité diminue rapidement par la suite et le malade cesse d'être infectieux peu après l'apparition de l'ictère. Bien que les humains constituent le principal réservoir du VHA, l'infection n'est jamais persistante. La période d'incubation varie de 15 à 50 jours, la moyenne étant de 20 à 30 jours. L'infection confère habituellement une immunité pour la vie entière.

Au Canada, le nombre annuel de cas d'infection à VHA signalés entre 1990 et 1999 au Registre national des maladies à déclaration obligatoire a varié entre 890 et 3 020, les taux correspondants variant entre 3,0 et 10,8 pour 100 000 habitants. Compte tenu du fait qu'il y a sous-déclaration des cas et que l'infection est souvent asymptomatique, le nombre réel de cas est cependant beaucoup plus élevé. En 1999, le taux signalé était 1,6 fois plus élevé chez les hommes que chez les femmes. Les taux d'incidence selon l'âge étaient les plus élevés dans le groupe des 25 à 59 ans et les plus faibles chez ceux de < 5 ans ou de > 59 ans; 18 % de tous les cas sont survenus chez des sujets de < 15 ans, groupe d'âge chez lequel la maladie est souvent asymptomatique. Bien qu'on ne dispose pas de données représentatives pour l'ensemble de la population canadienne, une étude effectuée dans une cohorte de femmes en âge de procréer par le British Columbia Centre for Disease Control montre que les taux de prévalence selon l'âge des anticorps anti-VHA, lesquels sont indicateurs d'une infection antérieure, augmentaient régulièrement entre l'âge de 15 à 16 ans (13,5 %) et l'âge de 40 à 44 ans (40,6 %).

L'immunité à l'égard de l'infection à VHA croît avec l'âge. Environ 3 % des enfants de < 13 ans sont immuns, comparativement à plus de 60 % des adultes de > 60 ans. La différence dans les taux d'immunité reflète l'accumulation progressive des anticorps avec le temps et la plus forte probabilité d'exposition dans le passé lorsque l'infection était plus courante.

Voici les principaux facteurs de risque d'infection à VHA au Canada :

- le fait d'habiter dans certaines collectivités des régions rurales ou éloignées qui ne disposent pas d'installations sanitaires adéquates ni d'une source sûre d'approvisionnement en eau potable;
- le fait de vivre dans certains établissements, comme les centres correctionnels ou les centres pour déficients intellectuels;
- la consommation de drogues illicites par voie orale ou par injection;
- les comportements sexuels comportant des contacts anaux, en particulier entre hommes;
- le fait de voyager ou d'habiter dans des pays où les installations sanitaires sont inadéquates.

En général, le facteur de risque le plus courant d'infection à VHA est l'exposition à un membre du ménage ou à un partenaire sexuel récemment diagnostiqué. Vingt-cinq pour cent des cas ne possèdent aucun facteur de risque identifiable. Au Canada, à la différence des É.-U., aucune éclosion d'infection à VHA n'a été recensée chez les enfants ou le personnel de garderie en l'absence d'éclosion dans la collectivité.

Les cas signalés chez des personnes qui rentrent de voyage ou qui ont eu des contacts avec des voyageurs, y compris des enfants, représentent une grande proportion des cas déclarés; certains cas sont survenus chez des personnes qui ont passé < 2 semaines dans une région d'endémie. Le risque que courent les voyageurs réceptifs qui se rendent dans des pays en développement est, selon les estimations, de 3 à 5 pour 1 000 voyageurs par mois, et augmente chez les personnes qui consomment de l'eau ou des aliments préparés ou conservés dans de mauvaises conditions d'hygiène. Le risque croît également proportionnellement à l'incidence relative du VHA dans différents pays et ceci est peut-être lié à la probabilité de consommer des aliments préparés par une personne infectieuse.

## Préparations vaccinales homologuées

Quatre vaccins inactivés monovalents contre l'hépatite A sont homologués au Canada. Certaines données démontrent que ces quatre vaccins sont interchangeables, malgré les différences dans les calendriers d'administration et les systèmes de mesure de la teneur en antigènes. Deux vaccins combinés contre l'hépatite A et l'hépatite B, un pour les adultes et un pour les enfants, ont également été autorisés au Canada (voir le tableau et le chapitre sur les Vaccins combinés contre l'hépatite).

Dans trois des vaccins contre le VHA (Havrix<sup>MC</sup>, Vaqta<sup>®</sup> et Avaxim<sup>®</sup>), on utilise diverses souches de virus adaptés pour les cultures cellulaires qui sont inoculés dans des fibroblastes humains, purifiés par des lysats cellulaires, puis inactivés par un traitement au formaldéhyde et absorbés sur de l'hydroxyde d'aluminium. Dans le quatrième vaccin (Epaxal Berna<sup>®</sup>), des virosomes de l'influenza reconstitués et immunostimulants sont utilisés comme adjuvants. Une description complète et détaillée de ces vaccins a déjà été publiée dans le *Relevé des maladies transmissibles au Canada*.

On peut avoir recours aux immunoglobulines (IG) pour une protection de courte durée contre le VHA chez les nourrissons et chez les sujets immunodéficients (qui peuvent ne pas avoir une réponse suffisante au vaccin contre l'hépatite A), et chez les personnes pour lesquelles le vaccin est contre-indiqué (voir Produits d'immunisation passive).

## Efficacité et immunogénicité

Tous les vaccins contre l'hépatite A ont été associés à des taux élevés d'immunogénicité et, dans au moins 85 % à 90 % des cas, ils réussissent à prévenir la maladie clinique.

### Doses recommandées des vaccins contre l'hépatite A actuellement homologués

Vaccin	Antigène*	Volume	Calendrier (rappel)	Âge**
Avaxim <sup>®</sup>	160 unités d'antigènes du VHA	0,5 mL	0, (6-12) mois	12 ans ou plus
Avaxim <sup>MC</sup> , formulation pour enfants	80 unités d'antigènes du VHA	0,5 mL	0, (6-12) mois	1 à 15 ans
Expaxal Berna <sup>®</sup>	Au moins 500 unités radio-immunologiques de VHA	0,5 mL	0, (12) mois	1 an ou plus
Havrix <sup>TM</sup> 1440	1440 unités ELISA de VHA	1,0 mL	0, (6-12) mois	19 ans ou plus
Havrix <sup>TM</sup> 720 Junior	720 unités ELISA de VHA	0,5 mL	0, (6-12) mois	1 à 18 ans
Twinrix <sup>TM</sup>	720 unités ELISA de VHA 20 µg HBsAg	1,0 mL	0, 1, 6 mois	19 ans ou plus
Twinrix <sup>TM</sup> Junior	360 unités ELISA de VHA 10 µg HBsAg	0,5 mL	0, 1, 6 mois	1 à 18 ans
Vaqta <sup>®</sup>	50 unités de VHA	1,0 mL	0, (6-18) mois	18 ans ou plus
Vaqta <sup>®</sup> formulation pour enfants/adolescents	25 unités de VHA	0,5 mL	0, (6-18) mois	2 à 17 ans
* Il n'existe pas de norme internationale pour la mesure de la teneur en antigènes du VHA. Chaque fabricant utilise ses propres unités de mesure.				
** Âges pour lesquels le vaccin est homologué.				

Des études épidémiologiques portant sur des éclosions d'hépatite A ont montré à maintes reprises que l'utilisation du vaccin dans la population réceptive met fin à l'éclosion, ce qui donne à penser que l'administration du vaccin avant l'exposition confère presque toujours une protection. Cette conclusion est également corroborée par une étude italienne où l'administration du vaccin aux contacts familiaux a contribué à prévenir la survenue de cas secondaires. La production d'anticorps protecteurs semble survenir rapidement, dans les 3 semaines suivant l'immunisation.

Dans des études sérologiques portant sur tous les vaccins contre l'hépatite A, de 95 % à 100 % des sujets présentaient toujours des titres protecteurs d'anticorps sériques contre le VHA 4 semaines après l'administration d'une seule dose d'un vaccin inactivé quelconque contre l'hépatite A.

## Indications

### Prophylaxie pré-exposition

L'administration du vaccin contre l'hépatite A dans le cadre d'une prophylaxie pré-exposition est recommandée chez les sujets qui courent un risque accru d'infection. Les personnes pour lesquelles le vaccin est indiqué sont les suivantes :

- les voyageurs qui se rendent dans des pays où l'hépatite A est endémique, en particulier si le voyage comporte un séjour en zone rurale ou dans des endroits où les installations sanitaires sont inadéquates; le risque de contracter l'hépatite A augmente en fonction de la durée et de la fréquence des voyages, mais la plupart des cas associés à des voyages sont survenus chez des personnes qui avaient passé  $\leq 2$  semaines dans une région endémique;
- les résidents de collectivités où les taux d'endémicité sont élevés ou qui risquent de connaître des éclosions d'infection à VHA;
- les membres des forces armées, les travailleurs des secours d'urgence et autres personnes susceptibles d'être envoyées après un court préavis à l'étranger, dans des régions où le taux d'infection à VHA est élevé;
- les résidents et le personnel d'établissements pour déficients intellectuels où il y a évidence de transmission soutenue du VHA;
- les détenus de centres correctionnels où il y a évidence de transmission soutenue du VHA;
- les personnes qui courent des risques d'infection dus à leurs habitudes de vie, notamment les personnes qui consomment des drogues par voie orale ou par injection dans des conditions insalubres et les hommes qui ont des contacts sexuels avec d'autres hommes, en particulier lorsqu'il y a un risque de rapports oro-anaux;
- les personnes atteintes de maladie hépatique chronique qui ne sont pas nécessairement exposées à un risque accru d'infection mais qui courent un risque plus élevé d'hépatite A fulminante lorsqu'elles sont infectées;

- les sujets atteints d'hémophilie A ou B qui reçoivent des facteurs de coagulation dérivés du plasma; la méthode faisant appel à un solvant-détergent, actuellement utilisée pour préparer tous les concentrés de facteur VIII et certains concentrés de facteur IX, ne permet pas d'inactiver complètement le VHA, vu que le virus n'a pas d'enveloppe;
- les gardiens de zoo, les vétérinaires et les chercheurs qui travaillent avec des primates non humains;
- les travailleurs participant à des recherches sur le virus de l'hépatite A ou à la production du vaccin contre l'hépatite A qui peuvent être exposés au VHA;
- toute personne qui désire réduire son risque de contracter le VHA.

La probabilité qu'une personne n'appartenant pas aux groupes à risque susmentionnés soit infectée au Canada est faible.

### Prophylaxie post-exposition

Selon une étude, le vaccin contre l'hépatite A serait au moins aussi efficace que les IG pour prévenir l'infection à VHA. Bien qu'il soit nécessaire de disposer de plus d'études sur l'utilisation du vaccin dans le cadre de la prophylaxie post-exposition afin de vérifier complètement son effet, le vaccin contre l'hépatite A utilisé dans la première semaine suivant l'exposition semble être très efficace comme mesure de prévention de l'infection chez les contacts identifiés. Le vaccin est alors préférable aux IG. On devrait donc administrer une dose du vaccin contre l'hépatite A, dans la semaine suivant l'exposition, aux sujets qui ont été en contact avec le VHA. La vaccination doit également être envisagée s'il s'est écoulé > 1 semaine depuis l'exposition, vu qu'on ne possède aucune donnée sur l'efficacité du vaccin après > 1 semaine.

Les contacts familiaux et d'autres personnes qui ont des contacts étroits avec des cas prouvés ou suspects d'infection à VHA devraient faire l'objet d'une immunoprophylaxie post-exposition. La vaccination doit également être envisagée lorsque l'hépatite A survient dans des garderies, en particulier si elles sont fréquentées par des enfants en couche. La prophylaxie post-exposition n'est pas nécessaire dans le cas d'autres contacts, tels que ceux en milieu scolaire, les collègues de travail ou les travailleurs de la santé qui prennent soin de cas infectés par le VHA à moins qu'on ne soupçonne l'existence d'une éclosion (voir la prochaine section, Lutte contre les éclosions).

Si le vaccin contre l'hépatite A n'est pas disponible ou est trop coûteux pour une prophylaxie post-exposition, des IG peuvent être administrées à la place. Les IG sont encore l'agent immunoprophylactique recommandé pour les nourrissons de < 1 an, pour les personnes immunodéficientes, qui peuvent ne pas avoir une réponse satisfaisante au vaccin, et pour celles pour lesquelles le vaccin est contre-indiqué (voir Produits d'immunisation passive pour les posologies).

### Lutte contre les éclosions

Lors de plusieurs éclosions, le vaccin contre l'hépatite A a été utilisé pour freiner la transmission du virus dans des collectivités. Cette expérience confirme l'utilité du

vaccin dans le cadre de la lutte contre les éclosions. Le vaccin a été utilisé efficacement à cette fin lors de trois éclosions au Canada – à Kitchener-Waterloo en 1997, à Montréal en 1997-1998 et sur l'île de Vancouver en 1995-1996 – et lors d'une éclosion en Alaska aux États-Unis. Selon les données et l'expérience décrites dans ces rapports, le vaccin contre l'hépatite A devrait être considéré comme une importante mesure de lutte dans le cadre d'une intervention coordonnée de santé publique contre les éclosions d'hépatite A dans la collectivité et dans des établissements.

### Immunisation universelle

Des programmes de vaccination universelle contre l'hépatite A pourraient être offerts, car on dispose de vaccins sûrs et efficaces. Aux États-Unis, il existe de tels programmes dans les États où l'incidence de l'infection à VHA dépasse la moyenne nationale. L'OMS recommande cependant d'adopter des programmes ciblés dans les pays de faible endémicité, tels que le Canada. Voici quelques-uns des avantages et inconvénients associés aux programmes universels de vaccination contre l'hépatite au Canada :

#### Avantages

- le vaccin est très efficace;
- la maladie peut être modérément grave et des décès peuvent se produire; un plus grand nombre d'adultes âgés sont maintenant réceptifs car ils risquent moins que les générations précédentes d'avoir été exposés durant leur enfance et, s'ils deviennent infectés, ils risquent plus que les jeunes de souffrir d'une maladie grave;
- la maladie comporte des coûts sociaux et économiques pour les personnes atteintes;
- un plus grand nombre de voyageurs seraient vaccinés avant de se rendre dans des régions endémiques, ce qui contribuerait à prévenir la transmission de la maladie à leur retour et la survenue éventuelle de cas secondaires au Canada;
- il y aurait un moins grand nombre d'éclosions et, partant, les coûts associés à la lutte et aux interventions seraient réduits;
- on n'a pas évalué l'efficacité des programmes ciblés et il se peut qu'ils ne soient pas rentables; certaines des personnes à risque peuvent ne pas bénéficier des programmes ciblés.

#### Inconvénients

- le vaccin coûte cher, bien que l'établissement de prix concurrentiels puisse réduire les coûts;
- la prévalence de la maladie est peu élevée dans l'ensemble de la population;
- il y a des coûts importants associés à l'administration du vaccin aux vaccinés;
- d'autres vaccins sont en concurrence pour obtenir des fonds publics;
- la population peut ne pas très bien accepter un programme de vaccination contre une infection dont l'incidence est faible.

Il faut songer à instaurer un programme de vaccination universelle contre l'hépatite A au Canada, mais cette décision dépendra des circonstances particulières dans chaque province ou territoire. On doit discuter plus à fond de la question à l'échelle nationale, peut-être par le biais d'une conférence de concertation, et une étude coûts-bénéfices doit être entreprise avant la mise en œuvre de tels programmes. Ceux-ci devraient aider les personnes qui peuvent être à risque mais qui ne se font pas vacciner avant une exposition, telles que les voyageurs non immunisés qui se rendent dans des régions endémiques et les contacts étroits de ces derniers. Bien que le risque à vie de contracter l'hépatite A varie avec le temps et selon la cohorte de population et qu'il soit donc difficile de le quantifier, plus de la moitié des personnes qui ont aujourd'hui > 60 ans ont déjà souffert de la maladie. Le risque à vie actuel est probablement plus faible, mais peut être assez important par suite de la multiplication des voyages.

### Les personnes pour qui la vaccination systématique n'est pas nécessaire

- Les enfants qui fréquentent les garderies et le personnel de ces établissements. Il est rare qu'on signale des éclosions dans ce type d'établissement au Canada. De plus, les tests sérologiques n'ont pas permis d'établir que les employés ou les enfants de ces établissements sont exposés à un risque accru d'infection.
- Les travailleurs de la santé ne sont pas considérés comme étant exposés à un risque accru si les mesures habituelles de prévention de l'infection peuvent être appliquées. Les données tirées d'études portant sur la sérologie des travailleurs de la santé n'ont pas révélé une prévalence d'infection à VHA plus élevée dans cette population.
- Les travailleurs des réseaux d'égout peuvent être exposés à un risque plus élevé pendant une éclosion dans la collectivité, mais les données dont on dispose ne permettent pas de formuler une recommandation en faveur de la vaccination systématique.
- Les manipulateurs d'aliments peuvent être à l'origine d'éclosions d'hépatite A, mais ils ne sont pas eux-mêmes exposés à un risque accru d'infection en raison de leur travail. Il n'a pas été établi dans quelle mesure la vaccination de ces travailleurs serait une mesure pratique ou efficace qui aiderait à réduire les éclosions d'origine alimentaire.

### Calendrier et posologie

Les calendriers d'administration aux adultes et aux enfants des quatre vaccins contre l'hépatite A sont indiqués au tableau, de même que la teneur en antigènes et le volume des doses.

Si un sujet n'a pas reçu la deuxième dose du vaccin contre l'hépatite A, on peut la lui administrer à tout moment sans répéter la première dose.

Étant donné que tous les vaccins contre le VHA homologués au Canada sont composés d'antigènes du VHA similaires et que chaque vaccin seul est capable d'induire des taux élevés d'anticorps protecteurs, il est probable que n'importe quel vaccin pourrait être utilisé comme seconde dose pour renforcer l'immunité induite par les autres. Si le même produit n'est pas disponible pour la seconde dose, cela ne devrait donc pas être



une raison pour ne pas administrer cette seconde dose du vaccin contre le VHA. Il n'est pas non plus nécessaire de répéter la première dose de vaccin dans de telles circonstances. Le moment d'administration de la dose dans un tel cas dépendra du vaccin alors utilisé.

## Voie d'administration

Les vaccins contre l'hépatite A devraient être administrés par voie intramusculaire.

## Doses de rappel et revaccination

Bien qu'on ne connaisse pas la durée de la protection conférée par le vaccin et qu'on ignore donc s'il est nécessaire d'administrer des doses de rappel additionnelles après les deux doses de vaccin contre l'hépatite A, des modèles cinétiques de déclin des anticorps semblent indiquer que des titres d'anticorps protecteurs devraient persister pendant au moins 20 ans. Si des études futures révèlent qu'il est nécessaire d'administrer des doses de rappel, de nouvelles recommandations seront alors présentées.

## Tests sérologiques

### Avant l'immunisation

Certaines études ont montré que les tests sérologiques effectués avant l'immunisation ne sont rentables que dans les populations où le taux d'immunité est élevé. Des variations dans le coût des tests et du vaccin modifieront ces analyses et le taux précis d'immunité dans la population où le test deviendra rentable. Il faut néanmoins envisager d'effectuer des tests avant la vaccination pour déterminer l'immunité à l'égard du VHA dans les populations susceptibles d'avoir des taux plus élevés d'immunité préexistante. Les Canadiens âgés et les personnes vivant dans des pays où le VHA est endémique en sont deux exemples. En outre, on devrait considérer l'évaluation de l'immunité avant de vacciner les personnes qui ont des antécédents d'hépatite ou d'ictère qui peuvent avoir été causés par le VHA.

### Après l'immunisation

Le taux élevé de réponse au vaccin fait en sorte qu'il n'est pas nécessaire d'effectuer des tests sérologiques systématiques. De plus, les trousses commerciales ne sont pas toujours un moyen fiable de détecter les anticorps induits par un vaccin.

## Conditions d'entreposage

Le vaccin contre l'hépatite A devrait être conservé à une température située entre 2 °C et 8 °C et ne devrait pas être congelé. Les fioles ouvertes de Vaqta® devraient être utilisées rapidement car elles ne contiennent aucun agent de conservation.

## Administration simultanée d'autres vaccins

L'administration concomitante d'autres vaccins à d'autres points d'injection risque peu de compromettre la réponse immunitaire au vaccin contre le VHA. Des études ont montré que l'administration simultanée de certains des vaccins contre l'hépatite A et de divers autres vaccins, tels que ceux contre la fièvre jaune, la typhoïde et le choléra, ne réduit pas la réponse immunitaire à l'un ou l'autre des vaccins, mais on ne dispose pas de données complètes sur tous les vaccins contre l'hépatite A.

Des vaccins combinés contre l'hépatite A et B sont homologués au Canada pour les adultes et les enfants (voir le tableau). Des essais cliniques n'ont pas mis en évidence d'augmentation des effets secondaires ni de réduction importante sur le plan clinique de la protection contre l'infection par les deux virus, mais ont plutôt montré qu'il est possible que l'efficacité des vaccins soit accrue lorsqu'ils sont administrés en association.

## Effets secondaires

Les effets secondaires signalés chez les vaccinés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant à une sensibilité et à une rougeur au site d'injection. Au nombre des effets secondaires moins fréquents figurent les céphalées, un malaise, la fièvre, la fatigue et des symptômes gastro-intestinaux. Les enfants semblent moins présenter d'effets secondaires localisés que les adultes. On n'a pas constaté de différence significative dans les symptômes entre la dose initiale et les doses subséquentes ni lorsque le sujet était déjà immun. De rares cas de réactions anaphylactiques ont été signalés.

## Contre-indications

Le vaccin contre l'hépatite A ne devrait pas être administré à une personne qui a déjà eu une réaction anaphylactique à un composant de la préparation vaccinale. Comme chaque vaccin contient des composants différents, il est important d'établir la cause spécifique de la réaction anaphylactique, dans la mesure du possible, et de se reporter à la description du vaccin donnée par le fabricant.

## Précautions

On n'a pas étudié l'innocuité du vaccin contre l'hépatite A durant la grossesse dans le cadre d'essais cliniques. Comme le vaccin est préparé à partir du virus inactivé, le risque pour le fœtus en développement devrait cependant être négligeable. Le vaccin peut donc être administré aux femmes enceintes lorsqu'il est indiqué. Il ne présente aucun danger pour les femmes qui allaitent.

Le vaccin contre l'hépatite A peut être également administré sans danger aux personnes souffrant de maladies chroniques ou d'immunodéficience. Bien que l'efficacité du vaccin puisse être réduite chez les sujets immunodéficients, celui-ci confère malgré tout une certaine protection contre le VHA dans ces populations et devrait être envisagé comme mesure avant l'exposition dans les cas où le vaccin est indiqué. Il est toujours

recommandé d'administrer des IG aux sujets immunodéficients dans le cadre d'une immunoprophylaxie post-exposition.

## Références choisies

- Bryan JP, Henry CH et coll. *Randomized, cross-over, controlled comparison of two inactivated hepatitis A vaccines*. Vaccine 2001;19:743-50.
- Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur le vaccin contre l'hépatite A*. RMTc 2000;26(ACS-4, ACS-5):12-19.
- Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur les vaccins associés contre l'hépatite A et l'hépatite B*. RMTc 1999;25(ACS-3):1-2.
- Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur la prévention de l'hépatite – vaccin associé contre les hépatites A et B pour enfants*. RMTc 1999;25:(ACS-4):3-4.
- Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur la prévention de l'hépatite*. RMTc 1997;23(ACS-4):1-3.
- Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur la prévention de l'hépatite A*. RMTc 1996;22:1-3.
- Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration relative à la prévention de l'hépatite A*. RMTc 1994;20:133-36, 139-43.
- De Serres G, Laliberté D. *Hepatitis A among workers from a waste water treatment plant during a small community outbreak*. Occup Environ Med 1997;54:60-2.
- Deshaies MD, Dion R et coll. *Intervention de vaccination contre l'hépatite A lors d'une épidémie dans une communauté juive orthodoxe - Québec 1997-1998*. RMTc 1998;24:145-51.
- Dumas R, Forrat R, Lang J et coll. *Safety and immunogenicity of a new inactivated hepatitis A vaccine in concurrent administration with a typhoid fever or a typhoid fever and yellow fever vaccine*. Adv Ther 1997;14(4):160-67.
- Hockin J, Isaacs S, Kittle D et coll. *Épidémie d'hépatite A dans une communauté religieuse isolée socialement dans une région rurale du sud de l'Ontario*. RMTc 1997;23:161-66.
- McMahon BJ, Beller M, Williams J et coll. *A programme to control an outbreak of HAV in Alaska by using an inactivated hepatitis A vaccine*. Arch Pediatr Adolesc Med 1996;150:733-39.
- Poovorawan Y, Tieamboonlers A, Chumdermpadetsuk S et coll. *Control of a hepatitis A outbreak by active immunisation of high-risk susceptibles*. J Infect Dis 1994;169:228-29.
- Prikazsky V, Olear V, Cernoch A et coll. *Interruption of an outbreak of hepatitis A in two villages by vaccination*. J Med Virol 1994;44:457-59.
- Sagliocca L, Amoroso P, Stroffolini T et coll. *Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial*. Lancet 1999;353(9159):1136-39.
- Vento S, Garofano T, Renzini C et coll. *Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis*. N Engl J Med 1998;388:286-90.
- Werzberger A, Kuter B, Shouval D et coll. *Anatomy of a trial: a historical view of the Monroe inactivated hepatitis A protective efficacy trial*. J Hepatol 1993;18(Suppl. 2):S46-S50.
- Wu J, Zou S, Giulivi A. *La lutte contre l'hépatite A*. Dans : *L'hépatite virale et des nouveaux agents pathogènes transmissibles par le sang au Canada*. RMTc 2001;27S3:7-9.

## Vaccin contre l'hépatite B

Le virus de l'hépatite B (VHB) est un des virus qui causent l'hépatite. Il s'agit d'un virus à ADN double brin comportant trois antigènes importants : l'antigène de surface (AgHBs), l'antigène e (AgHBe) et l'antigène de la nucléocapside (AgHBc). Il est possible de détecter la présence de l'AgHBs dans le sérum 30 à 60 jours après l'exposition; cet antigène persiste pendant toute la durée de l'infection. Toute personne trouvée positive pour l'AgHBs est considérée infectieuse. Dans la plupart des cas, les anticorps anti-HBs apparaissent après la fin de l'infection et confèrent une immunité durable, mais dans une certaine proportion de cas, qui varie en fonction inverse de l'âge, l'infection persiste et cet anticorps protecteur n'est pas produit.

L'AgHBc n'apparaît jamais dans le sérum. L'anticorps anti-HBc est présent dans toutes les infections à VHB; il ne confère pas de protection et persiste de façon indéfinie comme marqueur de l'infection. La présence dans le sérum d'IgM anti-HBc est le signe d'une infection récente par le VHB. La présence de l'AgHBe est associée à la réplication virale et à une plus grande infectiosité. En revanche, la présence de l'anticorps anti-HBe indique l'absence de réplication virale et une diminution de l'infectiosité. On dispose depuis peu de méthodes de dosage de l'ADN du VHB dans le sérum pour aider à déterminer le degré d'infectiosité et le pronostic.

L'infection initiale par le VHB peut être asymptomatique dans une proportion pouvant atteindre 50 % des adultes et 90 % des enfants. Le tableau clinique associe une anorexie d'apparition insidieuse, des douleurs abdominales vagues, des nausées, des vomissements et un ictère. La maladie aiguë peut durer jusqu'à 3 mois et son taux de létalité se situe entre 1 % et 2 % et augmente avec l'âge. L'infection peut entraîner une hépatite fulminante et le décès chez les femmes enceintes et chez les bébés dont la mère est infectée.

Un individu qui présente une infection aiguë à VHB symptomatique ou asymptomatique peut devenir un porteur chronique. On dit d'un individu qu'il est un porteur chronique lorsqu'on détecte la présence de l'AgHBs dans deux échantillons de sérum prélevés à 6 mois d'intervalle ou la présence de l'AgHBs sans IgM anti-HBc dans un échantillon unique de sérum. Le risque de devenir porteur chronique varie en fonction inverse de l'âge au moment de l'infection (nourrissons : 90 % à 95 %; enfants < 5 ans : 25 % à 50 %; adultes : 6 % à 10 %). Le risque de portage chronique est également plus élevé chez les sujets immunodéficients. Il arrive souvent que les porteurs chroniques ne présentent pas de signes ni de symptômes cliniques particuliers mais, à long terme, ils sont plus susceptibles d'être atteints de cirrhose ou de carcinome hépatocellulaire. Les porteurs chroniques constituent probablement la principale source d'infection, et tous les porteurs doivent être considérés comme infectieux.

### Épidémiologie

L'infection par le VHB est généralement associée à une exposition à du sang ou à d'autres liquides organiques contaminés. Parmi les modes de transmission courants, notons les contacts sexuels, l'utilisation de drogues injectables et la transmission

périnatale. Le risque de contracter l'hépatite B lors d'une transfusion sanguine est extrêmement faible parce que tous les dons de sang sont soumis à des tests sérologiques de détection de l'AgHBs et qu'on exclut les donneurs à risque d'infection. Des sujets peuvent également être infectés lors de contacts interpersonnels étroits en étant exposés sans le savoir à un liquide organique infectieux. La période d'incubation de l'hépatite B dure de 45 à 160 jours, la moyenne étant de 120 jours.

Bien que l'on ne dispose pas de données nationales sur la prévalence de l'infection chronique par le VHB dans l'ensemble de la population canadienne, le Canada est considéré comme un pays de faible endémicité. En effet, on estime que < 5 % des habitants ont des marqueurs d'une infection antérieure et que < 1 % sont porteurs de l'AgHBs. Toutefois, certains segments précis de la population sont exposés à un risque accru d'infection à VHB et affichent donc un taux de prévalence plus élevé. Ces populations présentent :

- des facteurs de risque liés aux habitudes de vie, notamment des contacts sexuels entre hommes et l'utilisation de drogues injectables;
- des facteurs de risque d'ordre géographique, notamment une infection contractée dans certains pays du monde où la prévalence du VHB est plus élevée qu'au Canada et dans certaines populations autochtones;
- des facteurs de risque professionnels, comme une exposition fréquente au sang dans le cas des travailleurs de la santé.

Dans certaines de ces populations, notamment les travailleurs de la santé, le risque d'infection a été réduit par l'utilisation du vaccin contre l'hépatite B.

L'interprétation des données sur les taux d'incidence du VHB au Canada pose des difficultés du fait que les cas aigus et les cas chroniques n'ont pas été déclarés de façon uniforme. Selon les données provenant du Registre national des maladies à déclaration obligatoire pour 1998-1999, le taux d'incidence général de l'hépatite B aiguë manifeste sur le plan clinique a été estimé à 2,3 pour 100 000. Le taux est plus élevé chez les hommes (3,0 pour 100 000) que chez les femmes (1,5 pour 100 000). Les taux d'incidence selon l'âge sont faibles chez les < 15 ans et augmentent rapidement pour atteindre un sommet dans le groupe des 30 à 39 ans (6,1 pour 100 000), suivi par le groupe des 15 à 29 ans (2,7 pour 100 000) et des 40 à 59 ans (1,8 pour 100 000); le taux diminue ensuite pour retomber à de faibles niveaux chez les sujets de > 59 ans. L'usage de drogues injectables est responsable de 34 % des cas d'infection aiguë à VHB; la présence de nombreux partenaires sexuels est à l'origine de 24 % des cas alors que les relations sexuelles avec des sujets infectés par le VHB ont été mises en cause dans 12 % des cas. Au Canada, comme dans d'autres pays, aucun facteur de risque n'est identifié chez près du tiers des personnes infectées.

## Préparations vaccinales homologuées

Deux vaccins monovalents à ADN recombinant contre l'hépatite B sont homologués au Canada : Recombivax HB<sup>MC</sup> et Engerix-B<sup>MC</sup>. Les deux vaccins contiennent de l'AgHBs

produit à partir d'une souche de levure modifiée génétiquement. Le vaccin Recombivax HB<sup>MC</sup> contient 10 µg/mL d'AgHBs purifié et Engerix B<sup>MC</sup>, 20 µg/mL. Il existe une préparation spéciale de Recombivax HB<sup>MC</sup> contenant 40 µg/mL à l'intention des hémodialysés et d'autres personnes susceptibles de ne pas avoir une réponse suffisante au vaccin. On retrouve des quantités d'antigènes de levure à l'état de traces dans les vaccins, mais aucune augmentation des titres d'anticorps dirigés contre ces levures n'a été observée après l'administration de l'un ou l'autre de ces vaccins.

La dose de vaccin requise en microgrammes devrait être établie et cette dose devrait être administrée à l'aide d'une formulation appropriée (voir le tableau et la section Calendrier et posologie).

Dans la plupart des préparations, l'antigène est adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium, le thimérosal étant utilisé comme agent de conservation. Il existe une préparation de Recombivax HB<sup>MC</sup> sans thimérosal, qui contient 5 µg d'AgHBs dans 0,5 mL. Cette préparation est recommandée pour la vaccination des nourrissons. Si l'on n'a pas accès au vaccin sans thimérosal, il faut procéder sans tarder à une immunoprophylaxie post-exposition dans le cas des nourrissons dont la mère est infectée, à cause du risque

### Doses et calendriers pour l'administration de vaccins contre l'hépatite B avant une exposition

Personnes à vacciner	Recombivax HB <sup>MC</sup>			Engerix-B <sup>MC</sup>		
	µg	mL	Calendrier (mois)	µg	mL	Calendrier (mois)
Nourrissons dont la mère est séronégative pour le VHB ou enfants < 11 ans*	2,5	0,25	0, 1, > 2	10	0,5	0, 1, 6 ou 0, 1, 2, 12
Enfants de 11 à 15 ans	10	1,0	0, 4-6	N/O	N/O	N/O
Enfants de 11 à 19 ans	5	0,5	0, 1, > 2	10†	0,5	0, 1, 6 ou 0, 1, 2, 12
Adultes	10	1,0	0, 1, > 2	20	1,0	0, 1, 6 ou 0, 1, 2, 12 ou 7, 14, 21 et 365 jours
Adultes qui peuvent être hyporéactifs	40	1,0‡ ou 2,0‡	0, 1, 6	40	2,0	0, 1, 2, 6
Enfants qui peuvent être hyporéactifs : doubler la dose en µg pour l'âge et utiliser le calendrier à trois ou quatre doses seulement.						
* La préparation sans thimérosal est recommandée. Pour le calendrier post-exposition dans le cas des enfants dont la mère est infectée par le VHB, le lecteur est prié de se reporter à la figure et au texte sur la prophylaxie post-exposition.						
† Le fabricant recommande la dose standard pour adultes (20 µg, 1,0 mL) s'il est peu probable que le sujet respecte le calendrier.						
‡ 1,0 mL de la préparation pour les hémodialysés, 2,0 mL de la préparation standard.						

élevé de complications tardives d'une éventuelle infection. Pour ce qui est des autres indications concernant les nourrissons, la vaccination devrait être retardée jusqu'à l'âge de 2 mois à moins qu'on administre un vaccin sans thimérosal. Lorsque ce vaccin sera plus accessible et sera disponible en quantité suffisante pour les nouveau-nés, il devrait devenir la préparation vaccinale de choix contre l'hépatite B.

Les vaccins contre l'hépatite B stimulent la production d'anticorps anti-HBs, lesquels confèrent une immunité à l'égard de l'hépatite B. Un titre d'anticorps de 10 unités internationales par litre est considéré protecteur. Il existe différents sous-types d'antigènes du VHB, mais la vaccination assure l'immunité à l'égard de tous les sous-types en raison de la présence d'un antigène commun. Les vaccins contre l'hépatite B sont homologués au Canada pour la prophylaxie pré-exposition et post-exposition.

La préparation vaccinale contre l'hépatite B dérivée du plasma n'est plus offerte sur le marché canadien depuis le début des années 90.

Les immunoglobulines contre l'hépatite B (HBIG) sont préparées à partir de pools de plasma humain provenant de donneurs choisis qui possèdent des titres élevés d'anticorps anti-HBs et qui sont séronégatifs pour les infections transmissibles par le sang. Les HBIG assurent une immunité passive immédiate de courte durée. Administrées en même temps que le vaccin, mais à un site d'injection différent, elles n'entravent aucunement la réponse immunitaire au vaccin.

Des préparations associant les antigènes contre le VHA et le VHB sont également homologués au Canada pour les adultes et les enfants (voir Vaccins combinés contre l'hépatite).

## Efficacité et immunogénicité

L'utilisation des calendriers, posologies et voies d'administration recommandés permet d'obtenir des taux de séroconversion de 90 % à 99 % chez les personnes immunocompétentes, taux qui varient selon l'âge. La réponse immunitaire est plus faible chez les patients diabétiques (de 70 % à 80 %), les insuffisants rénaux (de 60 % à 70 %) et les sujets qui souffrent d'une maladie hépatique chronique (de 60 % à 70 %) de même que chez les patients immunodéficients, tels que ceux qui sont infectés par le VIH (de 50 % à 70 %). La vaccination entraîne aussi des titres d'anticorps plus faibles chez les fumeurs, les obèses et les personnes alcooliques.

La réponse immunitaire diminue en général avec l'âge. Les enfants de 2 à 19 ans ont le taux de réponse le plus élevé (99 %) alors que les enfants de < 2 ans affichent un taux de 95 %. Le taux de réponse diminue chez les personnes plus âgées : de 20 à 29 ans : 95 %; de 30 à 39 ans : 90 %; de 40 à 49 ans : 86 %; de 50 à 59 ans : 71 %; et de > 60 ans : 50 % à 70 %. On ne comprend pas très bien les mécanismes immunitaires à l'origine de cette réponse sous-optimale au vaccin contre l'hépatite B.

Des études effectuées dans des régions où le VHB est endémique ont toutes mis en évidence des baisses de l'incidence du VHB lorsque le vaccin contre l'hépatite B était administré à des nourrissons dans le cadre de programmes de vaccination. Ces études

ont également révélé que la protection persistait au moins jusqu'à l'âge de 5 ans, période où le risque de transmission de la mère infectée à l'enfant est le plus élevé. Le vaccin contre l'hépatite B réduit également l'incidence du carcinome hépatocellulaire et de la cirrhose en prévenant le portage chronique du VHB.

## Indications

Les mesures de prévention de l'hépatite B devraient englober des programmes de vaccination universelle des enfants, de dépistage universel de l'AgHBs chez toutes les femmes enceintes, de prophylaxie pré-exposition à l'intention des groupes à risque élevé, et de prophylaxie post-exposition pour les personnes exposées à l'infection, en particulier les nourrissons dont la mère est infectée par le VHB.

### Vaccination universelle

La vaccination universelle contre le VHB fait maintenant partie des programmes publics de vaccination offerts dans toutes les provinces et dans tous les territoires. L'âge auquel les enfants et les adolescents reçoivent le vaccin contre l'hépatite B varie d'une province ou territoire à l'autre. Si des vaccins combinés efficaces, notamment le vaccin contre l'hépatite B et d'autres vaccins qui sont administrés aux enfants, étaient mis sur le marché au Canada pour les nourrissons, le CCNI encouragerait leur utilisation.

Si un enfant est immunisé contre l'hépatite B pendant sa première année de vie, la protection peut être plus grande et plus durable lorsque la dernière dose est donnée après le premier anniversaire. Comme les anticorps maternels peuvent toujours être présents, tout enfant non immunisé qui est positif pour l'anticorps anti-HBs ou anti-HBc devrait recevoir quand même le vaccin contre l'hépatite B.

### Prophylaxie pré-exposition

#### ***Travailleurs de la santé et des services d'urgence et autres travailleurs exposés***

On recommande le vaccin contre l'hépatite B à toutes les personnes qui courent un risque accru d'infection dans leur milieu de travail, notamment les personnes qui sont souvent exposées au sang, aux produits sanguins ou aux liquides organiques qui peuvent contenir le virus. Ce groupe inclut tous les travailleurs de la santé et autres travailleurs qui sont ou peuvent être exposés au sang ou qui risquent d'être blessés par des instruments souillés par du sang. Il faut commencer à administrer à ces travailleurs la série vaccinale à la première occasion. Les étudiants dans ce domaine devraient recevoir toute la série vaccinale avant une exposition professionnelle éventuelle à du sang ou une piqûre ou une coupure accidentelles. Les travailleurs des services d'urgence, comme les policiers et les pompiers, peuvent également être davantage exposés, bien que l'on ne dispose pas pour le moment de données permettant de quantifier leur risque. Les travailleurs qui ne sont pas exposés au sang et aux produits sanguins ne sont pas plus à risque que l'ensemble de la population.



### **Autres personnes présentant un risque accru**

- les résidents et le personnel des établissements pour déficients intellectuels;
- les hommes qui ont des relations sexuelles avec d'autres hommes;
- les personnes qui ont de nombreux partenaires sexuels ou qui ont récemment contracté une maladie transmise sexuellement;
- les utilisateurs de drogues injectables;
- les hémophiles et les autres personnes qui sont appelées à recevoir de nombreuses transfusions de sang ou de produits sanguins;
- les hémodialysés (il faudrait utiliser 40  $\mu$ g d'antigène par dose de vaccin);
- le personnel et les détenus des établissements correctionnels pour les peines de longue durée;
- les contacts familiaux et sexuels des cas d'infection aiguë à VHB et des porteurs du VHB;
- les populations ou les collectivités où le VHB est fortement endémique;
- les enfants de < 7 ans dont la famille a émigré au Canada en provenance de régions où l'hépatite B est fortement endémique et qui peuvent être exposés à des porteurs de VHB dans leur famille élargie;
- les voyageurs qui se rendent dans des régions où l'hépatite B est endémique;
- les enfants qui fréquentent une garderie où l'un des enfants est infecté par le VHB;
- toute personne qui désire réduire son risque de contracter le VHB.

### **Prophylaxie post-exposition**

#### **Nourrissons**

Comme il est important de prévenir l'hépatite B chez les nourrissons, il faut procéder au dépistage systématique de l'AgHBs chez toutes les femmes enceintes. Tous les bébés dont la mère est infectée devraient recevoir la dose initiale du vaccin contre l'hépatite B dans les 12 heures suivant la naissance. La deuxième et la troisième dose de la série vaccinale devraient être administrées 1 et 6 mois après la première. Une dose intramusculaire de 0,5 mL de HBIG devrait également être administrée tout de suite après la naissance, vu que son efficacité diminue grandement après 48 heures. Le vaccin et les HBIG peuvent être donnés en même temps mais à des sites d'injection différents. Si, dans des circonstances exceptionnelles, il est impossible d'administrer sur-le-champ le vaccin et les HBIG, ces derniers devraient être donnés à la première occasion. Leur administration ne devrait pas cependant être retardée indûment.

Les nouveau-nés qui pèsent moins de 2 000 g dont la mère est infectée devraient suivre un calendrier personnalisé comprenant au moins quatre doses du vaccin, des HBIG et une évaluation de la réponse immunitaire à la fin de la série vaccinale.

Si la mère n'a pas subi de tests pendant sa grossesse, ceux-ci doivent être effectués de toute urgence au moment de l'accouchement. Si 12 heures après l'accouchement, on ne sait pas si la mère est infectée ou non par le VHB, il faut envisager sérieusement d'administrer le vaccin et les HBIG au nouveau-né en attendant les résultats; *il faut tenir compte des facteurs de risque de la mère* et mieux vaut pécher par excès de prudence si l'on soupçonne que la mère peut être infectée. S'il s'avère finalement que la mère est infectée par le VHB, la série vaccinale devrait également être administrée au nourrisson, tel que décrit précédemment. Dans le cas où l'infection de la mère est découverte pendant l'allaitement, il faut vérifier de toute urgence si le nourrisson est positif pour le VHB et entreprendre immédiatement une immunoprophylaxie complète, qui sera menée à terme si, à la lumière des tests, on établit que le nourrisson n'est pas déjà infecté ou immun.

Lorsque la mère est infectée par le VHB, on recommande de rechercher l'AgHBs et l'anticorps anti-HBs chez le nourrisson 1 mois après la fin de la série vaccinale afin d'évaluer l'efficacité de l'immunoprophylaxie. Si l'AgHBs est mis en évidence, il est probable que l'enfant deviendra porteur chronique. Si l'enfant est négatif à la fois pour l'AgHBs et l'anticorps anti-HBs (c'est-à-dire qu'il ne répond pas à la vaccination), il faut lui donner des doses additionnelles jusqu'à ce qu'il ait reçu une deuxième série vaccinale complète et recommencer les tests sérologiques pour vérifier la réponse immunitaire.

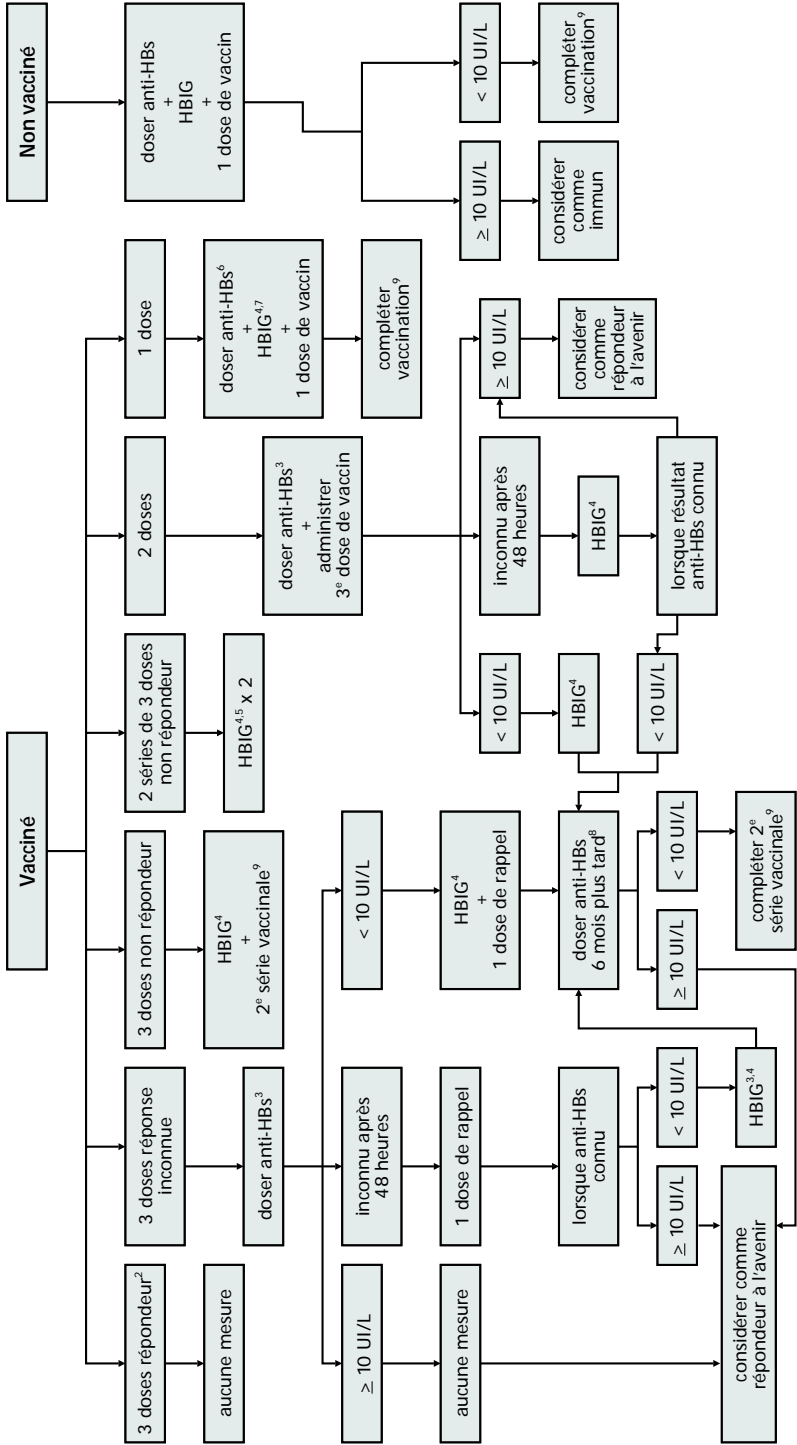
**Il devrait y avoir des mécanismes de reddition de comptes pour s'assurer que tous les enfants dont la mère est infectée reçoivent une série vaccinale complète et des HBIG le plus rapidement possible et subissent des tests sérologiques pour déterminer leur réponse au vaccin (voir Tests sérologiques).**

### ***Exposition par voie percutanée (piqûre d'aiguille) ou muqueuse***

Les figures 1 et 2 décrivent la prise en charge des personnes vaccinées ou non vaccinées après une exposition potentielle à l'hépatite B, notamment à la suite d'une piqûre par une aiguille trouvée dans la rue. La prise en charge des expositions percutanées ou muqueuses potentielles au VHB devrait être fonction du statut vaccinal et immunitaire de la personne blessée et de la séropositivité de la source à l'égard de l'infection, si on la connaît. Il est essentiel de vérifier si la personne exposée a reçu une série complète et bien administrée du vaccin contre l'hépatite B et d'évaluer les titres d'anticorps anti-HBs après la vaccination. Tous les travailleurs de la santé et les étudiants dans le domaine de la santé doivent donc faire vérifier leur statut immunitaire et celui-ci doit être dûment consigné après la vaccination.

Lorsqu'on fait subir un test à la source de l'infection, il faut appliquer les lignes directrices publiées par Santé Canada (RMTC 1997;23S2) quant au consentement éclairé de la personne et à la confidentialité des résultats. Si l'on ne peut obtenir des résultats au sujet de la personne blessée et de la source dans un délai de 48 heures, on doit présumer que la personne blessée a été exposée.

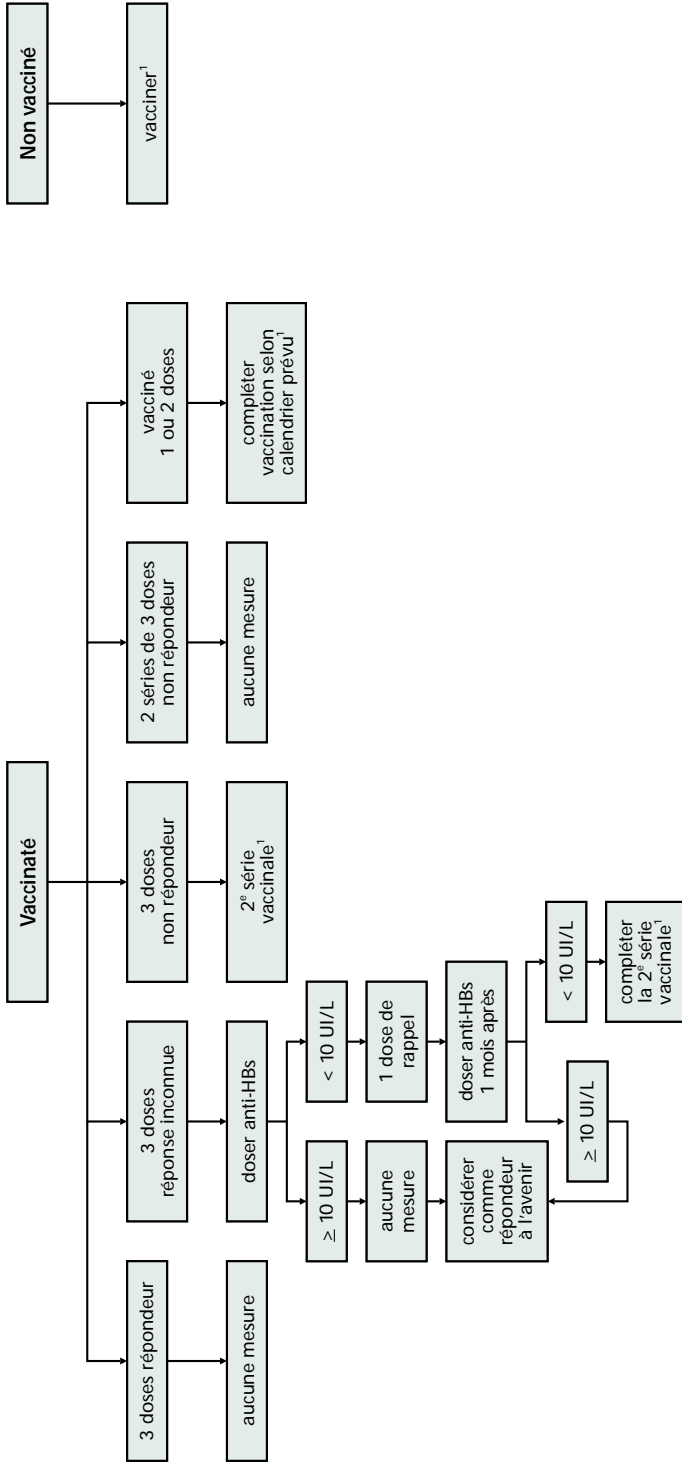
— Figure 1\* —  
Source infectée (HBsAg +) ou à haut risques<sup>1</sup>



1. Une source connue est à haut risque si elle provient d'une région à forte endémicité pour le VHB, si elle a des relations sexuelles avec de multiples partenaires, avec un partenaire infecté par le VHB ou à haut risque de l'être, si elle est un contact familial étroit d'une personne infectée, si elle fait usage de drogues injectables, ou si elle a reçu du sang ou des produits sanguins avant 1970. Dans la mesure du possible, il faut tester la source. La provenance du matériel contaminé d'une source inconnue (p. ex., seringue trouvée dans la rue, dans une clinique de MTS ou de désintoxication, ou une clinique de nourrissons) constitue un indicateur utile du niveau de risque.
2. On définit par répondeur toute personne chez qui on a documenté antérieurement des anticorps anti-HBs  $\geq 10\text{UI/L}$ . Il n'y a pas de mesure à prendre si la personne a une immunité acquise à la suite d'une infection.
3. Le dosage des anticorps anti-HBs doit être obtenu le plus rapidement possible afin d'éviter l'administration inutile d'HBIG. L'efficacité des HBIG est inconnue si le délai dépasse 7 jours.
4. L'administration des HBIG peut être omise si la source à haut risque peut être testée dans un délai de 48 heures et que le résultat s'avère négatif. On suit alors la démarche de l'algorithme de la source non infectée.
5. La 2<sup>e</sup> dose d'HBIG doit être donnée un mois après la 1<sup>re</sup>.
6. Ce dosage ne modifie pas la conduite à tenir dans la poursuite de la vaccination mais peut servir à rassurer la personne exposée quant à son risque immédiat d'acquisition de l'infection.
7. Si on peut obtenir rapidement le résultat du dosage des anticorps anti-HBs et qu'il s'avère  $\geq 10\text{UI/L}$ , on peut omettre l'administration des HBIG.
8. Il faut attendre 6 mois pour faire le dosage des anticorps anti-HBs pour permettre la diminution des anticorps HBIG.
9. Doser les anticorps anti-HBs 1 à 6 mois après la fin de la série vaccinale.

\* Cette figure a été adaptée du **Protocole d'immunisation du Québec, 3<sup>e</sup> édition, 1999**, et publiée avec la permission du Ministère de la santé et des services sociaux.

— Figure 2\* —  
Source non infectée (HBsAg –) ou à faible risque



1. Doser les anticorps anti-HBs 1 à 6 mois après la fin de la série vaccinale

\* Cette figure a été adaptée du **Protocole d'immunisation du Québec**, 3<sup>e</sup> édition, 1999, et publiée avec la permission du Ministère de la santé et des services sociaux.

## **Contacts sexuels et familiaux de cas d'hépatite B**

Tous les contacts sexuels et familiaux des cas aigus et des porteurs chroniques devraient recevoir le vaccin contre l'hépatite B. Si le traitement prophylactique peut être mis en route dans les 14 jours suivant le dernier contact sexuel avec la personne infectée, une seule dose de HBIG (0,06 mL/kg) devrait également être administrée. On utilisera la même démarche dans le cas des victimes d'agressions sexuelles non immunisées si l'agresseur est infecté par le VHB ou s'il est impossible de le déterminer.

Tous les partenaires sexuels des personnes infectées par le VHB doivent être avisés que la protection contre l'infection n'est assurée que si toute la série vaccinale a été administrée et que si la présence d'anticorps anti-HBs est confirmée. On doit leur conseiller d'utiliser le condom, en les avertissant que cette méthode ne permet pas d'éliminer tous les risques de transmission.

Les HBIG ne sont pas indiquées pour les contacts familiaux d'un cas aigu d'infection à VHB, sauf pour les nourrissons de < 12 mois lorsque la mère ou la principale personne qui en prend soin est atteinte d'une infection aiguë ou chronique, non plus que pour les contacts sexuels décrits ci-dessus et les cas d'exposition identifiable au sang d'un sujet infecté lorsque les personnes utilisent le même rasoir ou la même brosse à dents.

### **La vaccination systématique n'est pas nécessaire pour**

- les contacts sociaux des cas d'infection à VHB et des porteurs qui ne vivent pas dans la même maison et ne sont pas des partenaires sexuels;
- les travailleurs dont l'emploi ne comporte pas habituellement d'exposition à du sang, des liquides organiques infectieux ou des articles pouvant être contaminés par le VHB.

## **Calendrier et posologie**

Divers calendriers assurant une protection durable qui sont utilisés au Canada et dans le reste du monde conviennent à tous les candidats à la vaccination et peuvent être employés. Le calendrier standard recommandé pour le vaccin contre l'hépatite B comporte trois doses, l'une administrée au départ et les autres après 1 mois et après > 2 mois. Si le vaccin est donné à intervalles plus rapprochés, le sujet sera protégé plus tôt. Engerix-B<sup>MC</sup> peut être utilisé pour l'administration de doses rapprochées à 7, 14, 21 et 365 jours.

On a constaté que plus l'intervalle entre la première et la dernière dose se rapproche de 12 mois, plus la réponse immunitaire est forte et durable. Il n'y a pas d'avantage à administrer la dernière dose plus de 12 mois après la première, sauf peut-être dans le cas des nourrissons. Si l'on répète Engerix-B<sup>MC</sup> après 1 et 2 mois, le fabricant recommande une quatrième dose à 12 mois.

Recombivax HB<sup>MC</sup> a été homologué pour un calendrier à deux doses chez les enfants de 11 à 15 ans, la préparation utilisée étant celle des adultes, soit 10 µg, administrée au départ et à un intervalle de 4 à 6 mois.

Il faut respecter soigneusement le moment prévu pour l'administration des doses chez les nourrissons dont la mère est porteuse de l'AgHBs, chez ceux qui peuvent présenter une réponse plus faible au vaccin et dans le cas du calendrier à deux doses pour adolescents.

Les vaccins produits par différents fabricants sont interchangeables lorsque trois doses ou plus sont administrées, même si les teneurs en antigènes sont différentes. On devrait suivre la posologie indiquée par le fabricant. Les vaccins ne sont pas interchangeables cependant dans le cas du calendrier à deux doses pour adolescents.

Il n'est pas nécessaire de répéter une dose s'il y a eu interruption du calendrier de vaccination, à condition que les intervalles minimaux entre les doses soient respectés. Si une dose n'a pas été administrée selon le calendrier approuvé, elle doit être donnée à la première occasion. Si plusieurs années séparent la première et la deuxième dose, il pourrait être indiqué d'évaluer la réponse immunitaire une fois la série terminée, surtout si le sujet est exposé à un risque d'infection important.

La dose du vaccin qui est administrée varie selon l'âge, le produit utilisé et selon que le sujet souffre de certains problèmes de santé. De façon générale, l'augmentation des doses d'antigènes, de la fréquence et du nombre total de doses peut aider à améliorer la réponse immunitaire chez les personnes susceptibles de présenter une réponse inadéquate. Des doses de 40  $\mu\text{g}$  sont recommandées pour les adultes en hémodialyse et d'autres patients énumérés à la rubrique Indications dont la réponse immunitaire est sous-optimale. Une préparation particulière pour les dialysés et autres patients est disponible (Recombivax HB<sup>MC</sup>); elle contient 40  $\mu\text{g}$  par mL et doit être administrée en trois doses (dose initiale et doses après 1 et 6 mois). Lorsqu'on administre la dose recommandée au moyen de deux fioles pour adultes d'Engerix B<sup>MC</sup> (20  $\mu\text{g}/\text{mL}$  chacune), le fabricant recommande l'administration d'une série de quatre vaccins (un au départ et les autres à 1, 2 et 6 mois d'intervalle). Si les patients continuent d'être exposés au VHB, des tests devraient être effectués après la vaccination pour évaluer les titres d'anticorps, et des doses additionnelles du vaccin devraient être administrées à ceux qui ne sont pas adéquatement protégés.

Dans le cas des enfants hémodialysés, la pratique courante consiste à doubler la dose correspondant à l'âge de l'enfant et d'évaluer la réponse immunitaire lorsque la série est terminée.

## Voie d'administration

Tous les vaccins contre l'hépatite B doivent être administrés par voie intramusculaire dans le deltoïde, chez les enfants et les adultes, et dans la face antérolatérale de la cuisse, chez les nourrissons. L'administration dans la région fessière n'est pas recommandée parce qu'elle entraîne une réponse immunitaire insuffisante, probablement en raison du fait que le produit aboutit souvent dans le tissu adipeux. L'emploi d'un vaccin qui a été congelé ou mal mélangé a également entraîné une réponse immunitaire insatisfaisante et un tel vaccin ne devrait pas être utilisé.

Les réponses immunitaires induites par une injection intradermique ont été variables; cette voie d'administration n'est pas recommandée.

## Doses de rappel et revaccination

L'administration de doses systématiques de rappel à des personnes immunocompétentes n'est pas nécessaire, car il semble que la protection dure au moins 15 ans. De plus, les personnes dont les tests sérologiques ont déjà révélé la présence d'anticorps protecteurs ne présenteront pas de marqueurs de l'infection lorsqu'elles sont exposées au VHB, que leurs anticorps aient diminué ou non. Ce phénomène est probablement dû à la réponse anamnesticque du système immunitaire à l'agression par le VHB. Ainsi, l'absence d'anticorps anti-HBs détectables chez une personne qui s'est déjà révélée porteuse d'anticorps anti-HBs ne signifie pas que celle-ci n'est pas protégée, car la mémoire immunologique persiste. L'administration de doses de rappel dans ces cas n'est pas indiquée. Des études sur la protection à long terme détermineront cependant si des doses de rappel du vaccin seront nécessaires.

L'administration de doses additionnelles du vaccin jusqu'à concurrence de trois doses confèrera une protection chez 50 % à 70 % des personnes par ailleurs en bonne santé qui n'ont pas présenté de réponse immunitaire après la première série de vaccins. Il convient d'administrer des doses additionnelles et d'effectuer simultanément des tests après chaque dose lorsqu'il faut vérifier la réponse au vaccin. Les personnes qui ne répondent pas aux trois doses additionnelles de vaccin sont peu susceptibles de tirer des bienfaits de doses subséquentes.

Il arrive souvent que les personnes immunodéficientes n'aient pas une réponse immunitaire optimale au vaccin et peuvent avoir besoin d'une quantité additionnelle d'antigènes pour produire une réponse immunitaire. Si elles parviennent à produire une telle réponse et que celle-ci par la suite diminue, l'exposition subséquente au VHB pourra entraîner chez ces personnes la maladie ou un portage du virus. Par conséquent, il peut être nécessaire d'administrer des doses de rappel à ces sujets qui ont produit une réponse initiale. On ignore à quel moment il convient d'administrer les doses de rappel aux personnes immunodéficientes *qui sont continuellement exposées au VHB et qui ont produit une réponse initiale*. Il faut envisager d'effectuer un contrôle périodique de la présence d'anticorps anti-HBs, en tenant compte de la gravité de la déficience immunitaire et de la persistance du risque d'exposition au VHB. Si des tests de détection des anticorps montrent une protection sous-optimale, une dose de rappel devrait être administrée et de nouveaux tests de contrôle devraient être effectués au besoin.

## Tests sérologiques de détection de l'antigène et de l'anticorps

### Avant l'immunisation

#### **Grossesse**

Toutes les femmes enceintes doivent faire l'objet d'un dépistage systématique de l'AgHBs lors de leur première consultation prénatale. Si ce dépistage n'a pas eu lieu au cours de la grossesse, il doit être fait lors de l'accouchement. Les femmes enceintes chez qui l'on ne décèle aucun des marqueurs sérologiques de l'hépatite B aiguë ou



chronique mais qui sont considérées comme à risque élevé d'infection à VHB doivent être invitées à se faire vacciner contre l'hépatite B à la première occasion et l'on doit vérifier leur réponse immunitaire. Il peut être nécessaire d'effectuer un nouveau test avant l'accouchement dans le cas des femmes non infectées et non vaccinées dont le comportement continue de les exposer à un risque élevé. Les bébés dont la mère est porteuse de l'AgHBs devraient faire l'objet d'une prophylaxie post-exposition.

### **Enfants adoptés à risque élevé**

Les enfants adoptés qui sont originaires de pays, de régions géographiques ou de milieux familiaux où l'on observe une forte prévalence de l'infection à VHB devraient subir des tests de détection de l'AgHBs. Si ces tests sont positifs, il faut immuniser les contacts familiaux avant l'adoption.

### **Autres personnes courant un risque élevé d'infection à VHB**

Un dépistage sérologique systématique avant la vaccination, qu'il s'agisse de l'AgHBs, des anticorps anti-HBs ou anti-HBc, est recommandé pour les personnes qui courent un risque élevé d'avoir été infectées. On peut ainsi repérer les sujets déjà infectés ou immuns, pour qui la vaccination n'est pas utile. Le dépistage facilitera également la prise en charge médicale et le suivi des contacts des personnes qui se révèlent déjà infectées et aidera à éviter que l'on croit à tort qu'il n'existe aucun risque pour l'entourage. Le coût de ces tests pourrait être inférieur ou non à celui de la vaccination, tout dépendant de la prévalence de l'infection à VHB dans la population à risque élevé. Un dépistage sérologique systématique des anticorps avant la vaccination ne convient cependant pas pour des raisons pratiques aux programmes de vaccination universelle.

### **Après l'immunisation**

Le taux de séroconversion après la vaccination contre l'hépatite B chez des sujets bien portants est habituellement de 90 % ou plus, et de 98 % ou plus chez les enfants. Il n'est donc pas nécessaire de procéder à une recherche des anticorps après la vaccination dans le cadre des programmes de vaccination universelle.

Il est toutefois recommandé d'effectuer des tests sérologiques après la vaccination dans les cas où il est important d'assurer une protection contre une exposition connue à l'hépatite B qui se poursuit ou qui pourrait se répéter. Les nouveau-nés dont la mère est infectée, les partenaires sexuels et les contacts domiciliaires de porteurs chroniques et les sujets qui ont été immunisés en raison de leur travail appartiennent à cette catégorie. Si les titres d'anticorps anti-HBs ne peuvent assurer une protection, on procédera à une revaccination conformément aux recommandations présentées ci-dessus (voir Doses de rappel et revaccination).

Plus particulièrement, on doit rechercher les anticorps anti-HBs après la vaccination chez tous les travailleurs de la santé et les étudiants dans le domaine de la santé pour vérifier leur réponse immunitaire et déterminer s'il y a lieu de les vacciner de nouveau lorsque la première série vaccinale ne fournit pas la protection voulue. Idéalement, des tests devraient être effectués entre 1 et 6 mois après la dernière dose du vaccin. Si un

travailleur de la santé a reçu tous les vaccins contre le VHB plus de 6 mois auparavant, des tests de détection des anticorps anti-HBs devraient tout de même être réalisés dans le cadre de l'évaluation systématique de la santé au travail ou lorsqu'un travailleur a pu être exposé (voir la figure 1). Ce type d'évaluation systématique revêt une importance encore plus grande dans le cas des nouveaux professionnels, immunisés à l'adolescence qui commencent leur formation.

Les résultats des tests effectués après la vaccination devraient être consignés dans le dossier médical de la personne et lui être communiqués. Si l'on possède la preuve que la personne est porteuse d'anticorps protecteurs, il n'y a pas lieu de répéter les tests ni de revacciner la personne, même en cas d'exposition certaine. Si l'on découvre qu'un travailleur de la santé qui n'a jamais subi de tests ne possède pas de titres d'anticorps suffisants, l'administration d'une seconde série de vaccins est indiquée. Si les tests sont réalisés après l'intervalle recommandé de 6 mois, des résultats négatifs peuvent indiquer l'échec de la primovaccination ou une diminution des anticorps accompagnée cependant d'une réponse anamnesticque à la stimulation par le virus ou le vaccin. Dans l'un ou l'autre cas, la revaccination est indiquée, car il est impossible de distinguer ces deux éventualités.

La détection de titres protecteurs d'anticorps anti-HBs après chaque dose d'une seconde série vaccinale peut confirmer l'inutilité d'administrer d'autres doses, une fois qu'un titre protecteur a été obtenu. La détermination de la réponse immunitaire *une fois que la revaccination est complète* permettra d'identifier ceux qui ne répondent pas à deux séries vaccinales et qui devront recevoir une immunisation passive après une exposition éventuelle à l'hépatite B.

Il faut également faire subir des épreuves sérologiques aux sujets immunodéficients une fois la série vaccinale terminée. Si le titre d'anticorps n'est pas suffisant, il faut recommencer la série vaccinale et si, une fois de plus, le taux d'anticorps se révèle insuffisant, il faut fournir à la personne des conseils sur les autres méthodes permettant de réduire les risques d'infection. Si la personne immunodéficente finit par présenter une réponse immunitaire, une réévaluation périodique du titre d'anticorps et l'administration de doses de rappel peuvent être indiquées (voir ci-dessus).

## Conditions d'entreposage

Le vaccin contre l'hépatite B devrait être conservé à une température se situant entre 2 °C et 8 °C et ne devrait pas être congelé.

## Administration simultanée d'autres vaccins

Le vaccin contre l'hépatite B peut être administré en même temps que d'autres vaccins, mais à des sites différents. Une aiguille et une seringue nouvelles doivent être utilisées pour chaque vaccin.

## Effets secondaires

Les vaccins contre l'hépatite B sont bien tolérés et peuvent être administrés sans danger aux adultes et aux enfants. Les effets secondaires signalés sont habituellement bénins et temporaires, se limitant en général à une sensibilité au site d'injection et à une élévation de la température ne dépassant pas 37,7 °C. La douleur n'est cependant pas plus fréquente que dans le cas où un placebo a été administré.

Comme pour tous les vaccins, une réaction anaphylactique peut se produire, mais seulement dans de très rares cas. Il est arrivé, quoique rarement, que des cas de polyarthrite rhumatoïde et de maladies démyélinisantes du système nerveux central soient signalés, mais un lien causal avec le vaccin contre l'hépatite B n'a pas été établi malgré des recherches continues et approfondies. Il est probable que toute association dans le temps soit une pure coïncidence.

Aucun effet secondaire n'a été observé lorsque les vaccins contre l'hépatite B ont été administrés à des sujets immuns ou à des porteurs de l'hépatite B.

## Contre-indications

La seule contre-indication du vaccin contre l'hépatite B est une réaction anaphylactique antérieure à l'un des composants du vaccin.

## Précautions

Le vaccin contre l'hépatite B peut être administré sans danger aux femmes enceintes ou qui allaitent pour lesquelles ce vaccin est recommandé. Comme l'hépatite B aiguë peut être très grave pour la femme enceinte et entraîner une infection chronique chez le bébé, on ne devrait pas retarder l'administration du vaccin lorsqu'il est indiqué. Bien qu'on ne possède pas de données sur l'innocuité de ces vaccins pour le fœtus, on croit que le risque est négligeable vu que les vaccins contiennent des sous-unités non infectieuses.

## Références choisies

- Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA et coll. *Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis*. N Engl J Med 2001;344:327-32.
- Banatvala J, VanDamme P, Oehen S et coll. *Lifelong protection against hepatitis B: the role of vaccine immunogenicity in immune memory*. Vaccine 2001;19:877-85.
- Belloni C, Pistorio A, Tinelli C et coll. *Early immunisation with hepatitis B vaccine: a five-year study*. Vaccine 2000;18:1307-11.
- Confavreau C, Suissa S, Saddier P et coll. *Vaccinations and the risk of relapse of multiple sclerosis*. N Engl J Med 2001;344:319-26.
- Duval B, Boulianne G, De Serres G. *Should children with isolated anti-HBs or anti-HBc be immunized against hepatitis B virus?* JAMA 1997;287:1064.
- Monteyne P, Andre F. *Is there a causal link between hepatitis B vaccine and multiple sclerosis*. Vaccine 2000;18:1994-2001.

- Salisbury D, Begg, N. *Immunisation against infectious disease*. HMSO 1996.
- Santé Canada. *Un protocole intégré pour la prise en charge des travailleurs de la santé exposés à des pathogènes transmissibles par le sang*. RMTc 1997;23S2.
- Santé Canada. *Compte rendu de la Conférence de concertation sur les professionnels de la santé infectés : Risque de transmission des pathogènes à diffusion hématogène*. RMTc 1998;24S4.
- Watson B, West DJ, Chilkatowsky A et coll. *Persistence of immunologic memory for 13 years in recipients of a recombinant hepatitis B vaccine*. *Vaccine* 2001;19:3164-68.
- Zhang J, Zou S, Giulivi A. *L'hépatite B au Canada*. RMTc 2001;27S3:10-12.
- Zou S, Zhang J, Tepper M et coll. *Enhanced surveillance of acute hepatitis B and acute hepatitis C in four health regions in Canada 1998-1999*. *Can J Infect Dis* 2001;12(6):357-63.

## Vaccins combinés contre l'hépatite

Il existe maintenant des préparations vaccinales pour les adultes et les enfants qui protègent à la fois contre l'hépatite A et contre l'hépatite B.

### Préparations vaccinales homologuées

Un vaccin bivalent pour adultes (Twinrix<sup>MC</sup>) et une formulation à dose réduite pour les enfants de 1 à 18 ans (Twinrix Junior<sup>MC</sup>) sont homologués comme moyens de protection à la fois contre l'hépatite A et contre l'hépatite B. Chaque dose de Twinrix<sup>MC</sup> contient 20 µg de protéine purifiée de l'antigène de surface du virus de l'hépatite B (AgHBs) et 720 unités ELISA d'antigène du virus inactivé de l'hépatite A (souche HM 175) dans un 1 mL. Twinrix Junior<sup>MC</sup> renferme 10 µg d'AgHBs purifié et 360 unités ELISA d'antigène du virus inactivé de l'hépatite A dans 0,5 mL. Ces vaccins sont fabriqués à partir des mêmes vaccins en vrac que ceux qui sont utilisés dans les préparations de vaccins monovalents.

### Efficacité et immunogénicité

Tous les vaccinés présentent des titres protecteurs d'anticorps contre l'hépatite A et le taux de protection contre l'hépatite B est près de 100 % 1 mois après la troisième dose. Si les deux vaccins sont requis, leur administration combinée n'entraîne pas de réduction des titres protecteurs d'anticorps, il pourrait même les augmenter. Prière de se reporter aux chapitres sur l'hépatite pour obtenir plus d'information sur l'efficacité des deux vaccins monovalents.

### Indications

Le vaccin bivalent contre l'hépatite est le vaccin de choix dans les cas où les vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B sont indiqués. Voici les cas où on devrait songer à administrer le vaccin bivalent contre l'hépatite :

- les voyageurs qui se rendent dans certaines régions d'Afrique, d'Asie et des Amériques où l'hépatite A de même que l'hépatite B sont endémiques;
- les utilisateurs de drogues illicites, par voie orale et par injection;
- les hommes qui ont des contacts sexuels avec d'autres hommes;
- les hémophiles qui reçoivent des facteurs de coagulation dérivés du plasma;
- les populations et les collectivités où l'hépatite A et l'hépatite B sont toutes les deux endémiques;
- les personnes qui ont déjà reçu le vaccin contre l'hépatite A et le vaccin contre l'hépatite B et qui ont besoin de doses additionnelles des deux vaccins;
- les personnes qui souffrent d'une maladie hépatique chronique importante sur le plan clinique, y compris une hépatite chronique due au virus de l'hépatite C.

Il existe également des cas où les deux composants du vaccin sont recommandés pour différentes indications. Le vaccin bivalent constitue alors un moyen efficace de protéger le sujet contre les deux maladies. Citons à titre d'exemples les cas suivants :

- les enfants qui doivent recevoir le vaccin contre l'hépatite B dans le cadre d'un programme de vaccination universelle et pour lesquels le vaccin contre l'hépatite A est également indiqué;
- les détenus qui n'ont pas déjà reçu le vaccin contre l'hépatite B dans une prison où la transmission de l'hépatite A n'est pas maîtrisée.

Le vaccin monovalent devrait être administré lorsque le sujet doit être protégé contre une seule de ces maladies.

## Calendrier et posologie

Les formulations Twinrix<sup>MC</sup> doivent être administrées à 0, 1 et 6 mois. La dose recommandée est de 1,0 mL pour Twinrix<sup>MC</sup> et de 0,5 mL pour Twinrix Junior<sup>MC</sup>.

## Voie d'administration

Les vaccins combinés contre l'hépatite devraient être administrés par voie intramusculaire.

## Doses de rappel

Il n'est pas nécessaire d'administrer des doses de rappel aux personnes qui ont reçu la série complète de Twinrix<sup>MC</sup> ou son équivalent sous forme de vaccin monovalent.

## Conditions d'entreposage

Twinrix<sup>MC</sup> devrait être conservé à une température de 2 °C à 8 °C et ne devrait pas être congelé.

## Administration simultanée d'autres vaccins

L'un ou l'autre des vaccins monovalents peut être administré en même temps que d'autres vaccins mais à des sites différents à l'aide d'aiguilles et de seringues distinctes. On présume que la même chose vaut pour les vaccins bivalents.

## Effets secondaires

Il n'y a pas d'augmentation de la fréquence des effets secondaires lorsqu'on utilise le vaccin combiné par rapport au vaccin monovalent. Pour obtenir plus d'information, prière de se reporter aux chapitres sur l'hépatite.

## Contre-indications

Une réaction anaphylactique antérieure à un des composants du vaccin bivalent constitue la seule contre-indication des vaccins bivalents contre l'hépatite.

Le lecteur est prié de se reporter aux autres chapitres sur le vaccin contre l'hépatite de ce Guide pour une description complète de l'épidémiologie de l'hépatite A et B, des indications et de l'utilisation des vaccins contre l'hépatite, des recommandations pour le dépistage avant la vaccination et des tests sérologiques après la vaccination ainsi que de l'information sur les effets secondaires des vaccins contre l'hépatite. Les monographies des produits contiennent également plus de détails sur les vaccins bivalents contre l'hépatite.

## Références choisies

Comité consultatif national sur l'immunisation. *Déclaration supplémentaire sur la prévention de l'hépatite*. RMTCC 1997;23(DCC-4).

Comité consultatif national sur l'immunisation. *Guide canadien d'immunisation*, 5<sup>e</sup> édition. Ottawa : Association médicale canadienne, 1998.

## Vaccin contre l'influenza

*Chaque année, le CCNI produit une «Déclaration sur la vaccination antigrippale» qui contient des informations et des recommandations spécifiques sur le vaccin à utiliser pour la prochaine saison. Cette déclaration est publiée dans le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC) et est également accessible sur le site Web de Santé Canada (<http://www.hc-sc.gc.ca>). Nous invitons le lecteur à consulter la dernière déclaration annuelle du RMTC pour obtenir plus de renseignements sur des sujets précis et pour connaître les recommandations révisées après la publication de ce Guide.*

L'influenza (grippe) est causée par les virus influenza de types A et B, et elle survient chaque année au Canada, en général à la fin de l'automne et pendant les mois d'hiver. Les virus de type A, qui subissent des changements antigéniques périodiques, sont la principale cause des épidémies d'influenza. Les éclosions d'influenza de type B sont habituellement plus localisées et peuvent se produire dans une seule région du pays au cours d'une année. On a noté une association entre les éclosions d'influenza, en particulier celles attribuables au virus de type B, et des cas rares mais graves de syndrome de Reye.

L'incidence annuelle de l'influenza varie fortement, et il est difficile de prédire les effets d'une souche particulière du virus durant l'intervalle entre deux pandémies. Les personnes qui sont les plus à risque d'être atteintes d'une forme grave de la maladie et de mourir sont celles qui souffrent de maladies chroniques (en particulier les affections cardio-pulmonaires) et les personnes âgées. S'il est vrai que de nombreux autres virus respiratoires peuvent causer des syndromes grippaux au cours de l'année, le virus de l'influenza est habituellement la cause prédominante de maladies respiratoires graves dans une collectivité.

Les virus de type A sont classés en sous-types en fonction de leurs antigènes, les hémagglutinines (H) et les neuraminidases (N). Les souches qui ont été en circulation ces dernières années possédaient l'un de trois antigènes H et l'un de deux antigènes N, et les sous-types sont classés en conséquence (p. ex., H3N2, H1N1). Les anticorps dirigés contre ces antigènes, en particulier l'antigène H, peuvent protéger une personne contre un virus porteur du même antigène. Durant les périodes interpandémiques, on voit souvent apparaître des variations mineures de l'antigène H, et plus ces variations sont importantes, moins l'immunité croisée conférée par les souches antérieures sera grande. Cette dérive antigénique d'un sous-type de virus à un autre est à l'origine des épidémies successives d'influenza et rend nécessaire la reformulation et l'administration annuelles du vaccin contre l'influenza. Les antigènes des virus de type B sont beaucoup plus stables que ceux des virus de type A et, bien que des variations antigéniques surviennent, elles sont moins fréquentes.

Les pandémies d'influenza sont habituellement associées à un changement antigénique majeur et à la propagation rapide du virus grippal de type A présentant un antigène H et souvent un antigène N différents de ceux des souches qui circulaient antérieurement. Comme d'autres pays, le Canada a été touché par des pandémies importantes d'influenza, p. ex., en 1889-1890, 1918-1919, 1957-1958 et 1968-1969.



## Préparations vaccinales homologuées

L'utilisation de trois vaccins contre l'influenza a été approuvée au Canada : deux sont produits par Aventis Pasteur (Fluzone<sup>®</sup> et Vaxigrip<sup>®</sup>) et un, par Shire Biologics (Fluviral S/F<sup>®</sup>). Les trois préparations sont des suspensions stériles préparées à partir de virus de l'influenza cultivés dans des embryons de poulets. Le virus est inactivé, purifié, puis traité à l'aide de solvants organiques afin d'éliminer les glycoprotéines de surface, ce qui produit un vaccin sous-unitaire dont la réactogénicité sera réduite. Une dose (0,5 mL) de vaccin contient 15 µg d'hémagglutinine de chacun des trois antigènes. Les antigènes sont choisis à partir de deux souches de virus influenza de type A et d'une souche de virus de type B. Chaque année, on détermine les souches virales qui entreront dans la composition du vaccin contre l'influenza de façon à s'assurer qu'il contienne les antigènes susceptibles d'offrir la meilleure protection au cours de l'hiver suivant.

Les trois vaccins homologués renferment du thimérosal (0,01 %), un agent de conservation. La gélatine (0,05 %) sert de stabilisant à Fluzone<sup>®</sup>. Vaxigrip<sup>®</sup> peut contenir des traces indécétables de néomycine, produit utilisé pendant la production.

On est à mettre au point des vaccins contre l'influenza dérivés de cultures tissulaires et de virus vivants atténués, mais au moment où ce Guide a été imprimé, ils n'avaient pas encore été homologués au Canada.

## Efficacité et immunogénicité

L'administration par voie intramusculaire d'un vaccin inactivé contre l'influenza entraîne la production d'anticorps circulants de la classe des IgG dirigés contre l'hémagglutinine virale ainsi qu'une réponse des lymphocytes T cytotoxiques. On croit que les deux types de réponse (humorale et cellulaire) jouent un rôle dans l'immunité contre l'influenza. L'antihémagglutinine sérique est un prédicteur d'une protection totale (acquisition de l'infection) et d'une protection partielle (maladie consécutive à l'infection). La production et la persistance des anticorps après l'immunisation dépendent de plusieurs facteurs, dont l'âge du sujet vacciné, l'exposition antérieure et subséquente à des antigènes et la présence de déficits immunitaires. Les titres d'anticorps humoraux, qui sont en corrélation avec la protection vaccinale, atteignent généralement leur maximum 2 semaines après la vaccination, et l'immunité qu'ils confèrent dure habituellement < 1 an. Cependant, chez les personnes âgées, les titres d'anticorps peuvent descendre en deçà du niveau protecteur en 4 mois ou moins. Actuellement, on ne possède pas de données à l'appui de l'administration d'une deuxième dose de vaccin contre l'influenza aux personnes âgées en vue de renforcer leur immunité.

Rien n'indique que l'administration annuelle répétée du vaccin contre l'influenza diminue la réponse immunitaire du sujet vacciné.

L'efficacité du vaccin contre l'influenza varie selon l'âge et l'immunocompétence de la personne vaccinée, le paramètre étudié, l'incidence de l'infection et le degré de similitude entre la souche virale utilisée dans le vaccin et celle qui circule au cours de la saison grippale. Lorsque la similitude est grande, le vaccin permet de prévenir la maladie chez environ 70 % à 90 % des enfants et des adultes en bonne santé, et lorsqu'elle est faible,

l'efficacité du vaccin varie de 30 % à 60 %. À huit reprises au cours des 10 dernières années, la similitude entre la souche virale saisonnière prédominante et celle choisie pour le vaccin variait de bonne à excellente.

Un essai comparatif à double insu avec groupe placebo mené auprès de personnes de > 60 ans a révélé que le vaccin pouvait réduire de 58 % l'apparition de l'influenza confirmée en laboratoire. Des estimations regroupées d'une méta-analyse de 20 études de cohortes portant sur la vaccination contre l'influenza chez les personnes âgées ont démontré que le vaccin permettait de prévenir 56 % des maladies respiratoires, 50 % des hospitalisations pour cause de pneumonie et 68 % des décès. Chez les résidents des établissements de soins de longue durée, même si le vaccin ne peut empêcher l'apparition de l'influenza que dans une faible proportion (30 % à 40 %), il prévient l'hospitalisation et les pneumonies dans 50 % à 60 % des cas et les décès dans 85 % à 95 % des cas.

## Indications

Comme c'est le cas avec d'autres vaccins, les recommandations peuvent varier avec le temps, et ce, en raison des nouvelles recherches effectuées. Les groupes pour qui le vaccin est recommandé au moment de la publication de cet ouvrage sont décrits ci-après. Nous invitons le lecteur à consulter la déclaration annuelle sur la vaccination antigrippale du RMTC pour obtenir de l'information à jour.

### Groupes pour qui le vaccin est recommandé

Le vaccin contre l'influenza peut être administré à tous les enfants, adolescents et adultes en bonne santé pour qui il n'existe aucune contre-indication. Pour que les programmes d'immunisation puissent réduire la morbidité et la mortalité associées à l'influenza et l'impact de la maladie dans les collectivités, ils doivent cibler les personnes qui présentent un risque élevé de complications, celles qui pourraient leur transmettre l'influenza et celles qui assurent des services communautaires essentiels. Toutefois, la grippe saisonnière et ses complications qui touchent les enfants et adultes en santé entre les pandémies entraînent une morbidité élevée et d'importants coûts sociaux. Pour cette raison, on se doit d'encourager les adultes et leurs enfants en santé qui désirent se protéger contre l'influenza à se faire vacciner.

### ***Personnes présentant un risque élevé de complications de l'influenza***

- Les adultes et les enfants souffrant de maladies cardiaques ou pulmonaires chroniques (dont la dysplasie broncho-pulmonaire, la fibrose kystique et l'asthme) suffisamment graves pour requérir un suivi médical régulier ou des soins hospitaliers.
- Les résidents de maisons de santé et d'autres établissements de soins de longue durée, quel que soit leur âge.
- Les personnes de  $\geq 65$  ans.
- Les adultes et les enfants souffrant d'affections chroniques comme le diabète sucré et d'autres maladies métaboliques, le cancer, un déficit immunitaire, une immuno-

suppression (due à une maladie sous-jacente ou à un traitement), une néphropathie, l'anémie ou une hémoglobinopathie.

- Les enfants et les adolescents (âgés de 6 mois à 18 ans) atteints de maladies qui nécessitent un traitement prolongé par l'acide acétylsalicylique. Ce traitement peut accentuer le risque de syndrome de Reye consécutif à l'influenza.
- Les personnes à risque élevé de complications de l'influenza qui se rendent vers des destinations où le virus est probablement en circulation.

### ***Personnes susceptibles de transmettre l'influenza à des sujets à risque élevé de complications***

Les personnes qui sont susceptibles de transmettre l'influenza à des sujets à risque élevé devraient se faire vacciner tous les ans, que ces derniers aient été vaccinés ou non.

- Les travailleurs de la santé et d'autres travailleurs qui ont des contacts prolongés avec les personnes faisant partie des groupes à risque élevé susmentionnés. Les membres des groupes suivants devraient recevoir le vaccin : les travailleurs de la santé des établissements de soins de longue durée, des hôpitaux et des services de consultations externes; les employés des établissements de soins de longue durée qui ont des contacts avec les patients; ainsi que les personnes qui fournissent des services à des sujets à risque élevé dans un milieu relativement fermé (p. ex., dispensateurs de soins à domicile, équipage de navires qui ont pour clientèle des personnes à risque élevé).
- Les personnes (y compris les enfants) qui habitent avec des sujets à risque élevé qui ne peuvent pas être vaccinés ou qui peuvent ne pas avoir une réponse adéquate à la vaccination.

### ***Personnes qui assurent des services communautaires essentiels***

On pourrait envisager de vacciner ces personnes afin que les activités habituelles soient le moins perturbées durant les épidémies. Les employeurs et leurs employés devraient songer à se faire vacciner chaque année, car il a été établi que l'immunisation contribuait à réduire l'absentéisme dû aux maladies respiratoires et à d'autres troubles.

### **Autres personnes qui pourraient recevoir le vaccin**

#### ***Immunisation des personnes en santé***

On devrait encourager toute personne qui désire se protéger contre l'influenza à se faire vacciner, même si elle n'appartient à aucun des groupes prioritaires susmentionnés. Plusieurs études laissent croire que la vaccination des adultes et des enfants en santé contre l'influenza pourrait être rentable dans certaines circonstances. L'évaluation des bienfaits possibles de l'immunisation contre l'influenza chez ces personnes dépend de nombreux facteurs, comme la virulence du virus et les taux d'attaque saisonniers, le degré de similitude entre le vaccin et les souches virales en circulation, l'immunité protectrice chez les personnes ayant déjà été infectées, les effets secondaires, les coûts

de la vaccination et la morbidité associée à l'influenza. Chez les enfants, il faut distinguer les effets des autres virus en circulation, comme le virus respiratoire syncytial, de ceux du virus de l'influenza. Les décisions stratégiques concernant le financement public de la vaccination contre l'influenza pour les adultes et les enfants en santé dépend de la modélisation de ces facteurs au sein de la population, tout comme de l'évaluation des priorités en matière de santé, des ressources et des questions pratiques liées aux programmes.

### **Immunisation des femmes enceintes**

L'administration du vaccin contre l'influenza est considérée comme inoffensive pendant toute la grossesse et l'allaitement. On recommande la vaccination des femmes enceintes et allaitantes appartenant à l'un ou l'autre des groupes à risque élevé figurant dans la section Groupes pour qui le vaccin est recommandé. Toute femme enceinte qui désire diminuer ses risques de contracter l'influenza peut être immunisée sans danger. Cependant, le CCNI conclut qu'à ce jour, les preuves sont insuffisantes pour recommander la mise sur pied d'un programme de santé publique visant à immuniser les Canadiennes qui sont enceintes pendant la saison grippale.

### **Calendrier et posologie**

La posologie et le type de vaccin contre l'influenza recommandés sont présentés dans le tableau. Les vaccins sous-unitaires sont offerts au Canada. Les enfants de < 9 ans n'ayant jamais été vaccinés contre l'influenza doivent recevoir deux doses du vaccin sous-unitaire, à intervalle de 4 semaines. La deuxième dose n'est pas nécessaire si l'enfant a déjà reçu une dose ou plus du vaccin pendant une saison grippale antérieure.

Le vaccin contre l'influenza est moins immunogène chez les enfants de < 6 mois que chez ceux de 6 à 18 mois. **Pour cette raison, l'immunisation au moyen des vaccins actuels contre l'influenza n'est pas recommandée pour les enfants de < 6 mois.**

### **Voie d'administration**

Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. On recommande de pratiquer l'injection dans le deltoïde chez les adultes et les jeunes et dans la région antérolatérale de la cuisse chez les nourrissons et les jeunes enfants.

#### **Posologie recommandée pour le vaccin contre l'influenza, selon l'âge, pour la saison 2001-2002**

Âge	Type de vaccin	Dose (mL)	Nombre de doses
6-35 mois	sous-unitaire	0,25	1 ou 2*
3-8 ans	sous-unitaire	0,5	1 ou 2*
≥ 9 ans	sous-unitaire	0,5	1

\* Les critères sont indiqués dans le texte.

## Conditions d'entreposage

Le vaccin doit être réfrigéré à une température variant entre 2 °C et 8 °C et ne doit pas être congelé.

## Administration simultanée d'autres vaccins

Le vaccin contre l'influenza peut être administré en même temps qu'un autre vaccin, pourvu qu'on utilise un point d'injection et un dispositif (aiguille et seringue) différents.

Il y a un chevauchement considérable des groupes principalement visés par les vaccins contre l'influenza et le pneumocoque. Lorsqu'ils administrent le vaccin contre l'influenza, les professionnels de la santé devraient en profiter pour vacciner contre le pneumocoque les personnes admissibles. *Cependant, le vaccin contre le pneumocoque ne s'administre généralement qu'une seule fois, alors qu'il faut recevoir le vaccin contre l'influenza chaque année.*

## Effets secondaires

Le vaccin contre l'influenza ne peut causer l'influenza, car il ne contient pas de virus vivant. Il se produit souvent une douleur au point d'injection pouvant persister jusqu'à 2 jours, mais celle-ci perturbe rarement les activités quotidiennes. Fièvre, malaises et myalgie peuvent se manifester dans les 6 à 12 heures suivant la vaccination et durer de 1 à 2 jours, particulièrement chez les jeunes adultes qui ont reçu le vaccin à virus entier et chez ceux qui sont vaccinés pour la première fois. L'administration prophylactique d'acétaminophène peut diminuer la fréquence de certains effets secondaires chez l'adulte. On n'a observé aucune augmentation de la fréquence de la fièvre ni d'autres symptômes généraux chez les adultes en santé qui ont reçu le vaccin sous-unitaire par rapport à ceux qui ont reçu un placebo. Chez les enfants de 2 à 12 ans qui reçoivent le vaccin sous-unitaire, la fièvre et les réactions locales ne sont pas plus fréquentes qu'après l'injection d'un placebo. Chez ceux de < 24 mois, la fièvre est plus fréquente, mais elle est rarement forte.

Les réactions allergiques sont rares et résultent probablement d'une hypersensibilité à certains composants du vaccin, vraisemblablement aux infimes quantités de résidus de protéines d'œufs.

On a signalé de rares cas de vascularite systémique qui se sont manifestés dans les 2 semaines suivant la vaccination contre l'influenza. Aucun antigène de l'influenza n'a été identifié dans les complexes immuns circulants ni dans les parois vasculaires, et on n'a établi aucun rapport de cause à effet.

Depuis les deux dernières décennies, on n'a observé une association entre le syndrome de Guillain-Barré (SGB) et la vaccination contre l'influenza qu'au cours d'un petit nombre de saisons. Si l'on ne tient pas compte de la saison de la grippe porcine de 1976-1977, le risque de SGB associé à la vaccination contre l'influenza a été faible. Dans une étude rétrospective portant sur les saisons 1992-1993 et 1993-1994 menée dans quatre États américains, on a établi que le risque relatif de survenue du SGB dans

les 6 semaines suivant la vaccination contre l'influenza, ajustée en fonction de l'âge et du sexe, s'établissait à 1,7 (intervalle de confiance à 95 % de 1,0-2,8;  $p = 0,04$ ), ce qui correspond à un peu plus de un cas additionnel de SGB par million de personnes vaccinées. En comparaison, la morbidité et la mortalité associées à l'influenza sont beaucoup plus importantes.

Au Canada, l'incidence de base du SGB a été estimée à un peu plus de 20 cas pour un million d'habitants dans une étude réalisée en Ontario et au Québec. Divers agents infectieux, tels que *Campylobacter jejuni*, ont été associés au SGB. On ignore si l'infection par le virus de l'influenza est en soi associée au SGB ou si la vaccination contre l'influenza augmente le risque de récurrence du syndrome chez des personnes qui en ont déjà été atteintes. À ce jour, il semble prudent d'éviter de vacciner contre l'influenza les personnes qui ont souffert du SGB dans les 6 à 8 semaines suivant une vaccination précédente.

Le vaccin contre l'influenza n'est pas reconnu comme un facteur prédisposant au syndrome de Reye.

Au cours de la saison grippale 2000-2001 au Canada, on a signalé un nombre accru d'effets secondaires associés à la vaccination contre l'influenza et caractérisés par une atteinte oculo-respiratoire. Bien que le nombre de cas observés ait été plus élevé qu'auparavant, on a déjà fait état au Canada, aux États-Unis et en Europe de conjonctivites et de symptômes respiratoires consécutifs à l'immunisation contre l'influenza. On a élaboré une définition de cas de ce qu'on a appelé le syndrome oculo-respiratoire (SOR) et intensifié la surveillance. La majorité des cas déclarés du syndrome étaient associés à Fluviral S/F<sup>®</sup>, l'un des trois vaccins contre l'influenza homologués au Canada. Les symptômes étaient légers et disparaissaient spontanément après quelques jours.

Des études en microscopie électronique ont révélé une proportion plus grande de virus non rompus chimiquement et de particules de virus agrégées dans Fluviral S/F<sup>®</sup> que dans les autres vaccins contre l'influenza en usage au Canada durant la saison 2000-2001. Le lecteur peut consulter la Déclaration sur la vaccination antigrippale pour la saison 2001-2002 publiée en juillet 2001 dans le RMTC s'il veut obtenir de l'information plus complète et une analyse des mécanismes pathophysiologiques possibles qui sous-tendraient ce syndrome. Les RMTC à venir contiendront des mises à jour et des recommandations, et les professionnels de la santé sont invités à en prendre connaissance. Pendant la rédaction du présent chapitre (mai 2001), les fabricants étaient en train d'étudier des méthodes améliorées de fractionnement des virus pour la production de vaccins. Le profil d'innocuité devra s'avérer satisfaisant pour que le vaccin soit homologué. **Les bienfaits de la vaccination contre l'influenza chez les groupes pour qui elle est recommandée dépassent toujours largement les risques associés au vaccin.**

## Contre-indications et précautions

*Il ne faut pas administrer le vaccin contre l'influenza aux sujets ayant des antécédents de réaction anaphylactique à ce vaccin ou présentant une hypersensibilité (anaphylaxie) aux œufs qui se manifeste par de l'urticaire, un œdème de la bouche et de la gorge, une*

*gêne respiratoire, de l'hypotension ou un état de choc.* (Voir la partie 1 – Considérations générales – Hypersensibilité anaphylactique aux œufs ou aux antigènes de l'œuf)

Les personnes atteintes d'une maladie fébrile aiguë ne devraient normalement pas être vaccinées tant que leurs symptômes ne se sont pas atténués.

Bien que le vaccin contre l'influenza puisse inhiber la clairance de la warfarine et de la théophylline, des études cliniques n'ont pas démontré l'existence d'un quelconque effet secondaire attribuable à ces médicaments chez les personnes qui ont reçu ce vaccin.

## Stratégies visant à atténuer les effets de l'influenza

Il est reconnu que la vaccination constitue le moyen le plus efficace de prévenir ou d'atténuer la grippe chez les personnes qui pourraient autrement en être très malades ou même en mourir. Les programmes de vaccination contre l'influenza devraient viser à vacciner au moins 90 % des candidats admissibles. Néanmoins, seulement 70 % à 91 % des résidents des établissements de soins de longue durée et 20 % à 40 % des adultes et des enfants souffrant de maladies déjà énumérées reçoivent le vaccin contre l'influenza chaque année. Des études ont révélé que les taux de vaccination se situaient entre 26 % et 61 % chez les travailleurs de la santé des hôpitaux et des établissements de soins de longue durée.

Ce faible taux d'utilisation tient, d'une part, à ce que le système de santé n'offre pas la vaccination et, d'autre part, à ce que les sujets qui devraient être vaccinés refusent de l'être parce qu'ils craignent les effets secondaires de cette mesure ou sont convaincus de son inefficacité ou de son inutilité. Le lecteur peut consulter la récente *Déclaration sur la vaccination antigrippale du RMTC* pour connaître les stratégies visant à augmenter la couverture vaccinale des groupes cibles ainsi que les lignes directrices relatives à l'utilisation prophylactique des médicaments antiviraux homologués pendant les éclosions.

## Références choisies

- CDC. *Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2001;50(RR-4):1-44.
- Demicheli V. *Mass influenza vaccination in Ontario: Is it worthwhile?* Can Med Assoc J 2001;164(1):38-9.
- Kilbourne ED, Arden NH. *Inactivated influenza*. Dans : Plotkin SA, Orenstein WA, éd. *Vaccines*. Philadelphie : W.B. Saunders, 1999:531-51.
- McArthur MA, Simor AE, Campbell B et coll. *Influenza vaccination in long-term-care facilities: structuring programs for success*. Infect Control Hosp Epidemiol 1999;20:499-503.
- Nichol KL. *Cost-benefit analysis of a strategy to vaccinate healthy working adults against influenza*. Arch Intern Med 2001;161:749-59.
- McIntosh K, Lieu T. *Is it time to give influenza vaccine to healthy infants?* N Engl J Med 2000;342(4):275-6.
- Potter J, Stott DJ, Roberts MA et coll. *Influenza vaccination of health-care workers in long-term-care hospitals reduces the mortality of elderly patients*. J Infect Dis 1997;175:1-6.

## Vaccin contre la maladie de Lyme

La maladie de Lyme est une zoonose causée par le spirochète *Borrelia burgdorferi* qui est transmise par une tique. Les conséquences de l'infection par *B. burgdorferi* sont extrêmement variables, allant de l'infection asymptomatique jusqu'au décès. La maladie se manifeste le plus souvent par une éruption caractéristique, appelée érythème migrant, qui s'étend lentement et par des symptômes non spécifiques comme la fièvre, un malaise, de la fatigue, des céphalées, des myalgies et des arthralgies. La présence d'un érythème migrant chez une personne exposée aux tiques vectrices est un excellent prédicteur de la maladie de Lyme. Si l'infection n'est pas diagnostiquée et traitée, certaines personnes infectées par *B. burgdorferi* présenteront des complications musculosquelettiques, cardiaques et neurologiques qui peuvent être débilitantes et, dans de rares cas, fatales.

### Épidémiologie

En Amérique du Nord, la maladie de Lyme est surtout observée dans les États du nord-est, du centre de la côte Atlantique et du centre-nord des États-Unis. Aux États-Unis, environ 12 500 cas sont déclarés aux Centers for Disease Control and Prevention chaque année. Au Canada, la maladie de Lyme est rare, 24 cas ayant été déclarés en moyenne chaque année entre 1993 et 1999. Durant cette période, 60 % des cas ont été liés épidémiologiquement à une exposition dans des régions endémiques des États-Unis, mais en Colombie-Britannique, les personnes atteintes semblent avoir contracté la maladie localement.

Les tiques capables de transmettre *B. burgdorferi* sont présentes dans les régions méridionales du Canada, et les activités de surveillance menées en Ontario et au Québec ont montré qu'une faible proportion (< 10 %) de ces tiques sont infectées. On croit que dans la grande majorité de ces cas, il s'agit d'introductions fortuites (p. ex., des larves transportées par des oiseaux migrateurs) et non de populations reproductrices indigènes des tiques infectées.

À l'heure actuelle, on sait que les tiques vectrices sont établies dans deux régions circonscrites du sud du Canada : 1) *Ixodes pacificus* est présent dans la région du delta du Fraser, les îles Gulf et l'île de Vancouver; et 2) des populations reproductrices de *I. scapularis* sont établies le long de la côte nord du lac Érié et la côte est du lac Ontario. Dans certaines de ces régions, jusqu'à 20 % des nymphes (la forme qui transmet le plus souvent la maladie de Lyme) et 50 % des tiques adultes peuvent être infectées. Il faut cependant noter que même dans les régions des États-Unis où la transmission de l'infection est élevée, comme les États de New York et du Connecticut (taux d'incidence annuels de 25 à 55 cas par 100 000 habitants en 1998), la transmission de la maladie de Lyme demeure un phénomène très localisé, et le risque d'infection varie grandement d'un comté à l'autre et même à l'intérieur d'un même comté. Au Canada il n'existe aucune région où la transmission de la maladie est élevée. Par exemple, les taux d'incidence de la maladie de Lyme en Ontario (y compris les cas contractés à l'extérieur de la province) et dans la



région qui englobe la côte nord du lac Érié s'établissaient à environ 0,2 cas par 100 000 habitants en 1999.

Aux États-Unis, la plupart des infections dues à *B. burgdorferi* sont attribuables à l'exposition aux tiques dans des secteurs résidentiels situés dans des régions endémiques. Aussi, les personnes qui vivent et travaillent dans des secteurs résidentiels entourés de boisés ou de broussailles denses infestés de tiques vectrices risquent-elles de contracter la maladie. En outre, les personnes qui prennent part à des activités récréatives comme la randonnée, le camping, la pêche et la chasse dans des habitats où l'on trouve des tiques ou qui s'adonnent à des travaux en plein air comme l'aménagement paysager, le débroussaillage, la foresterie ou la gestion de la faune et des parcs dans des régions d'endémicité risquent de contracter la maladie de Lyme.

## Protection individuelle

La meilleure façon de se protéger contre la maladie de Lyme et les autres maladies transmises par des tiques consiste à éviter les habitats infestés par ces tiques, à appliquer des mesures de protection individuelle comme l'utilisation d'un insectifuge et le port de vêtements protecteurs, à s'examiner la peau et à enlever les tiques qui s'y sont fixées. Il est particulièrement important de s'examiner la peau chaque jour pour déceler la présence de tiques. Des études animales indiquent que les tiques infectées doivent rester fixées sur la peau pendant 24 heures et souvent jusqu'à 48 heures pour transmettre *B. burgdorferi*. Ces données ont récemment été corroborées par des preuves selon lesquelles l'état d'engorgement de la nymphe (un marqueur substitut de la durée de la fixation à la peau) est un facteur important dans le risque de transmission. Aussi, l'inspection quotidienne et l'extraction rapide des tiques peut-elle prévenir la transmission.

Il est possible d'éloigner les tiques dans une certaine mesure en utilisant des insectifuges contenant du n,n-diméthyl/toluamide (DEET). La perméthrine (un pyréthroïde synthétique) tue les tiques au moindre contact et est vendue en atomiseur dans les animaleries pour application sur les vêtements et les tissus seulement (p. ex., sur les moustiquaires des tentes).

## Préparations vaccinales homologuées

Les chercheurs ont récemment mis au point deux vaccins contre la maladie de Lyme contenant la lipoprotéine de surface recombinante de *B. burgdorferi* (rOspA) comme immunogène (LYMERix<sup>MC</sup>, GlaxoSmithKline; ImuLyme<sup>®</sup>, Aventis Pasteur). À l'heure actuelle, seule LYMERix<sup>MC</sup> a été homologué au Canada. Chaque dose de ce vaccin contient 30 µg de lipoprotéine OspA recombinante exprimée par *Escherichia coli* adsorbée sur de l'hydroxyde d'aluminium (0,5 mg). Chaque dose de la préparation vaccinale contient aussi une solution physiologique salée tamponnée de 10 mM de phosphate et de 2,5 mg de phénoxyéthanol-2 comme agent bactériostatique.

La protection conférée par le vaccin LYMERix<sup>MC</sup> dépend de l'élaboration d'une réponse immunitaire de type humoral à la lipoprotéine rOspA. Les anticorps sont ingérés par la

tique de l'hôte immunisé durant le repas sanguin et agissent contre les spirochètes de type *Borrelia* dans l'intestin de la tique. L'expression d'OspA par la bactérie responsable de la maladie de Lyme diminue rapidement après le repas sanguin. Par conséquent, la protection conférée par le vaccin dépend entièrement de l'afflux de titres élevés d'anticorps préformés dans l'intestin de la tique pendant le repas sanguin. On observe des différences antigéniques dans la lipoprotéine OspA à l'intérieur des espèces et d'une espèce à l'autre de *B. burgdorferi sensu lato* (p. ex., *B. burgdorferi sensu stricto*, *B. afzelii*, *B. garinii*) tant en Amérique du Nord qu'en Europe. Bien qu'on ait documenté une vaste gamme de mutations, de déphasages et de recombinaisons dans les lipoprotéines OspA, la plus grande diversité est observée dans les souches européennes; les isolats nord-américains sont plus homogènes. Il en résulte que les vaccins qui sont actuellement sur le marché pourraient ne pas offrir une protection contre les souches européennes (ou une protection équivalente contre toutes les souches nord-américaines).

## Efficacité et immunogénicité

L'homologation du vaccin LYMERIX<sup>MC</sup> a été fondée principalement sur les données d'un important essai comparatif randomisé (ECR) qui a porté sur 10 936 sujets âgés de 15 à 70 ans. L'efficacité contre une maladie de Lyme «clinique» (p. ex., un érythème migrant ou des manifestations neurologiques, musculosquelettiques ou cardiovasculaires objectivables de la maladie de Lyme et la confirmation en laboratoire de l'infection par un résultat positif à la culture, à la PCR ou une séroconversion confirmée par immunotransfert [Western blot]) était de l'ordre de 49 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % de 15 % à 69 %) après deux doses et de 76 % (IC à 95 % de 58 % à 86 %) après trois doses. Pour ce qui est de la protection contre l'infection asymptomatique (aucun symptôme reconnu, mais présence d'anticorps IgG dans le sérum confirmée par immunotransfert [Western blot]), l'efficacité était de 83 % (IC à 95 % de 32 % à 97 %) la première année et de 100 % (IC à 95 % de 26 % à 100 %) la deuxième année. Des données d'efficacité comparable ont été obtenues dans le cadre d'un deuxième essai comparatif randomisé où l'on a utilisé un vaccin très semblable contenant la lipoprotéine OspA recombinante. Bien qu'on ne comprenne pas complètement les mécanismes immunitaires qui interviennent dans la protection contre la maladie de Lyme, on croit que 400 unités ELISA représentent un titre protecteur minimum. Des titres de l'ordre de 700 à 1 400 unités ELISA confèreraient une protection chez 70 % à 95 % des vaccinés.

## Indications

Le vaccin contre la maladie de Lyme ne protège pas tous les vaccinés contre l'infection par *B. burgdorferi*. Son efficacité est inconnue dans le cas des expositions à *B. burgdorferi* à l'extérieur de l'Amérique du Nord et il n'offre aucune protection contre les autres infections transmises par des tiques (p. ex., babésioses, ehrlichioses, rickettsioses). Le vaccin devrait être considéré comme un complément aux mesures de protection individuelle contre les tiques et au diagnostic et au traitement précoces des infections à tiques soupçonnées. Les décisions concernant l'usage du vaccin devraient être fondées sur l'évaluation individuelle du risque d'exposition aux tiques infectées ainsi que sur

une analyse rigoureuse des risques et des avantages relatifs de l'immunisation comparativement aux autres mesures de protection, dont le diagnostic et le traitement précoces de la maladie de Lyme.

Aux États-Unis, l'évaluation des risques est effectuée comté par comté. La classification du risque (élevé, modéré, faible, négligeable/inexistant) est fondée sur des données épidémiologiques détaillées, dont la présence des tiques vectrices (*I. scapularis*, *I. pacificus*), la prévalence prévue de l'infection chez ces tiques ET l'incidence de la maladie clinique. Bien qu'on trouve des populations de tiques qui pourraient agir comme vectrices dans de nombreuses régions du sud du Canada et qu'on ait documenté des taux d'infection atteignant 10 % chez les tiques adultes, aucune zone résidentielle ne pourrait être classée comme à risque «élevé» ou même à risque «modéré» ici au Canada.

### Personnes à risque élevé

Les personnes à risque élevé d'infection à *B. burgdorferi* sont celles qui vivent ou séjournent dans des endroits à risque élevé ou modéré ET qui participent à des activités (p. ex., loisirs, entretien des biens, travail, activités en plein air) qui entraînent une *exposition fréquente ou prolongée* à un habitat infesté par des tiques. Le vaccin contre la maladie de Lyme ne devrait être envisagé que pour les personnes âgées de > 15 ans, étant donné qu'il n'est pas actuellement homologué pour les enfants plus jeunes.

### Personnes à risque modéré

Les personnes à risque modéré d'infection due à *B. burgdorferi* sont celles qui habitent ou séjournent dans des régions à risque élevé ou modéré ET qui sont exposées à un habitat infesté par des tiques, mais dont *l'exposition n'est ni fréquente ni prolongée*. Le vaccin contre la maladie de Lyme peut être envisagé pour ces personnes, mais il n'est pas certain que l'immunisation présente des avantages supérieurs à ceux qui sont offerts par les mesures de protection de base ou par le diagnostic et le traitement précoces de l'infection.

### Personnes à faible risque ou non à risque

Les personnes chez qui le risque d'infection due à *B. burgdorferi* est faible ou inexistant sont celles qui habitent dans des régions où il n'y a que peu sinon aucun risque, de même que celles qui habitent ou séjournent dans des régions où le risque est modéré ou élevé MAIS qui ne sont pas ou qui sont rarement exposées aux tiques vectrices de la maladie de Lyme (*I. scapularis* ou *I. pacificus*). Le vaccin contre la maladie de Lyme n'est pas recommandé pour ces personnes. On considère que la grande majorité des Canadiens courent un risque faible ou nul de contracter la maladie de Lyme.

### Calendrier et posologie

À l'heure actuelle, la primovaccination contre la maladie de Lyme comporte trois injections d'une dose de 30 µg/0,5 mL, administrée par voie intramusculaire, soit une au départ, une 1 mois plus tard et une après 12 mois. La vaccination devrait être prévue de manière à assurer la protection maximale 2 années de suite avant la période de

pointe pour la transmission de l'infection par les tiques (printemps et début de l'été). Plusieurs études récentes ont montré que des schémas accélérés (soit 0, 1 et 6 mois ou 0, 1 et 2 mois) permettent d'obtenir des titres d'anticorps qui seraient protecteurs. Les titres d'anticorps chutent progressivement après l'immunisation et des échecs vaccinaux ont été observés chez des sujets lorsque les titres d'anticorps diminuent. Le vaccin ne doit être administré que chez les personnes âgées de  $\geq 15$  ans.

## Diagnostic en laboratoire de la maladie de Lyme

Les cliniciens et les directeurs de laboratoire doivent savoir que les anticorps induits par le vaccin donnent régulièrement des résultats faussement positifs au dosage immunoenzymatique pour la maladie de Lyme. L'immunisation peut également modifier l'apparence de certains immunotransferts commerciaux, ce qui crée une incertitude diagnostique. D'autres protocoles d'immunotransfert risquent moins d'entraîner des erreurs d'interprétation et peuvent être utilisés pour distinguer la réponse immunitaire à l'immunisation et la réponse à l'infection naturelle.

## Doses de rappel

Comme nous l'avons déjà expliqué, la protection conférée par l'immunisation dépend entièrement de la présence d'anticorps préformés lors de la piqûre d'insecte. Dans des conditions d'exposition «naturelle» à *B. burgdorferi*, il n'y a pas de possibilité de réponse immunitaire anamnestique. Une sous-étude qui faisait partie de l'essai clinique de grande envergure mentionné précédemment a examiné l'apparition et la durabilité des anticorps OspA à 2, 12, 13 et 20 mois. Au deuxième mois, soit 1 mois après la deuxième injection, la moyenne géométrique du titre d'anticorps (MGT) s'établissait à 1 227 unités ELISA/mL. Dix mois plus tard, la MGT avait chuté à 116 unités ELISA/mL. Au treizième mois, soit 1 mois après la troisième dose de vaccin, une réponse immunitaire anamnestique marquée a donné une MGT de 6 006 unités ELISA/mL. Après 20 mois, la réponse moyenne avait chuté à 1 991 unités ELISA/mL. Bien qu'on ne dispose pas de suffisamment de données pour faire des prévisions à long terme fiables, il y a lieu de croire que l'administration de doses de rappel tous les 2 ans après la série vaccinale primaire devrait maintenir des taux protecteurs d'anticorps circulants.

## Administration simultanée d'autres vaccins

L'innocuité et l'efficacité de l'administration simultanée du vaccin à base de rOspA et d'autres vaccins n'ont pas été établies. S'il faut absolument administrer le vaccin LYMErix<sup>MC</sup> en même temps que d'autres vaccins, chaque vaccin devrait être administré avec une seringue distincte et à un point d'injection différent.

## Effets secondaires

Au cours des dernières années, plusieurs grandes études avec groupes témoins placebo portant sur plus de 20 000 sujets ont été réalisées avec des vaccins à base de rOspA pour évaluer tant l'innocuité que l'efficacité de ces vaccins. La sensibilité au point d'injection

représente l'effet secondaire le plus souvent signalé (environ 24 % des vaccinés contre 7 % à 8 % des sujets ayant reçu le placebo). La rougeur et l'oedème au point d'injection ont été signalées par moins de 2 % des sujets des deux groupes mais étaient plus fréquents parmi les sujets ayant reçu le vaccin que chez ceux qui ont reçu le placebo. Les myalgies, un syndrome grippal, la fièvre et les frissons étaient beaucoup plus courants chez les vaccinés que chez les personnes qui ont reçu le placebo, mais aucun de ces effets n'a été signalé par plus de 3 % des sujets. Il n'y a pas de différence significative entre les vaccinés et les sujets ayant reçu le placebo pour ce qui est des cas d'arthrite, mais les vaccinés signalent généralement plus d'épisodes d'arthralgies et de myalgies transitoires après chaque dose de vaccin.

Jusqu'ici, on n'a noté aucune surincidence des effets secondaires graves ou des réactions d'hypersensibilité attribuables aux vaccins. Dans une étude, les sujets qui déclaraient avoir des antécédents de maladie de Lyme avaient un taux plus élevé de manifestations musculosquelettiques au cours des 30 jours suivant la vaccination que ceux qui n'avaient pas de tels antécédents. Cette différence s'est estompée 30 jours après l'administration du vaccin. Bien que certaines préoccupations théoriques aient été soulevées au sujet des épitopes OspA, des réactions croisées des lymphocytes T et des maladies immunes, rien n'indique jusqu'ici que l'incidence des troubles neurologiques et rhumatologiques augmente après l'immunisation contre la maladie de Lyme.

## Précautions

### Administration du vaccin aux femmes enceintes ou qui allaitent

Rien n'indique que la grossesse augmente le risque de maladie de Lyme ou sa gravité. La maladie de Lyme aiguë pendant la grossesse répond bien à l'antibiothérapie et l'on n'a pas observé d'effets nocifs sur le fœtus chez les femmes qui reçoivent le traitement standard. Étant donné que l'innocuité des vaccins à base de rOspA administrés durant la grossesse n'a pas été établie, la vaccination des femmes enceintes n'est pas recommandée. Il y a tout lieu de croire que les vaccins à base de rOspA peuvent être administrés en toute sécurité aux femmes qui allaitent si l'immunisation est indiquée.

### Personnes qui présentent un déficit immunitaire

Les personnes ayant un déficit immunitaire ont été exclues des grands essais de phase III et l'on ne possède aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité du vaccin contre la maladie de Lyme dans ce groupe. Cependant, comme il s'agit d'un vaccin recombinant, il y a tout lieu de croire que les personnes immunodéprimées qui courent un risque important de contracter la maladie de Lyme peuvent être immunisées sans risque indu.

### Personnes ayant des antécédents de maladie de Lyme

Les personnes qui ont déjà été traitées pour un érythème migrant pourraient être réinfectées et sont des candidats idéaux pour l'immunisation si le risque d'infection persiste.

Ces sujets pourraient avoir une incidence plus élevée de manifestations musculosquelettiques au cours du premier mois suivant l'immunisation que les personnes qui n'ont pas d'antécédents semblables. Cependant, le risque de manifestations musculosquelettiques ou d'autres effets secondaires tardifs du vaccin ne semble pas élevé chez ces personnes. Celles qui ont des antécédents d'arthrite de Lyme affichent généralement des titres élevés d'anticorps dirigés contre toute une gamme d'antigènes de *B. burgdorferi* et ne semblent pas à risque de réinfection.

### Personnes présentant des troubles rhumatologiques ou neurologiques

Les personnes qui sont atteintes d'affections graves, dont les troubles rhumatologiques et neurologiques chroniques, ont été exclues de tous les essais réalisés jusqu'ici. Par conséquent, on ne possède pas de données pour déterminer l'innocuité et l'efficacité des vaccins à base de rOspA chez ces personnes, et les risques et les avantages de l'immunisation doivent être évalués au cas par cas.

### Enfants et adolescents

Pour l'instant, l'immunisation contre *B. burgdorferi* n'est pas recommandée pour les enfants âgés de < 15 ans. Un essai comparatif randomisé contre placebo réalisé récemment chez 4 090 enfants âgés de 4 à 18 ans a montré que les vaccins à base de rOspA sont à la fois sûrs et immunogènes chez les enfants et les adolescents en bonne santé. En effet, ces sujets développent des titres d'anticorps anti-OspA beaucoup plus élevés que les vaccinés adultes (titre moyen 27 485 unités ELISA contre 8 216 unités ELISA chez les adultes durant le premier mois après une série de trois doses). Dans cette population, les effets secondaires sont comparables à ceux qui sont observés chez les adultes. Même les jeunes enfants (âgés de 2 à 5 ans) répondent bien aux vaccins à base de rOspA, mais on ne possède pas encore suffisamment de données pour établir leur innocuité ou leur efficacité dans ce groupe d'âge.

### Autres considérations

S'il est vrai qu'on peut souvent prévenir la maladie de Lyme par l'administration d'une prophylaxie antibiotique, l'administration systématique d'une telle prophylaxie n'est pas actuellement recommandée. En Amérique du Nord, la plupart des piqûres de tiques ne sont pas attribuables à des espèces qui transmettent la maladie de Lyme. En outre, sauf dans les régions d'hyperendémicité (il y a très peu de régions semblables au Canada), dans la grande majorité des cas, les tiques NE SONT PAS infectées par *B. burgdorferi*. Le risque d'infection après une piqûre documentée par une tique est très faible (1,5 % à 3,0 %), même dans les régions où la transmission est intense. La plupart des personnes infectées par *B. burgdorferi* en Amérique du Nord (65 % à 80 %) présenteront un érythème migrant qui est facilement reconnaissable et traitable. Le risque de présenter des séquelles tardives de la maladie de Lyme en l'absence d'un érythème migrant après une morsure reconnue par une tique serait extrêmement faible. Chez les personnes très inquiètes, on peut avoir recours à des sérums couplés (p. ex., départ et 4 à 6 semaines plus tard) pour confirmer l'absence de séroconversion.

## Références choisies

- American Academy of Pediatrics. *Prevention of Lyme disease: policy statement*. Pediatrics 2000;105:142-47.
- Banerjee SN, Banerjee M, Fernando K et coll. *Presence of spirochete causing Lyme disease, **Borrelia burgdorferi** in the blacklegged tick, **Ixodes scapularis**, in southern Ontario*. Can Med Assoc J 2000;162:1567-69.
- Barker IK, Lindsay LR. *Lyme borreliosis in Ontario: determining the risks*. Can Med Assoc J 2000;162:1573-4.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Recommendations for the use of Lyme disease vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1999;48:1-25.
- Dennis DT. *Epidemiology, ecology, and prevention of Lyme disease*. Dans : Rahn DW, Evans J, éd. *Lyme disease*. Philadelphie : American College of Physicians, 1998;7-34.
- Fawcett PT, Rose CD, Budd SM et coll. *Effect of immunization with recombinant OspA on serologic tests for Lyme borreliosis*. Clin Diag Lab Microbiol 2001;8:79-84.
- Lindsay LR, Artsob H, Barker I. *Distribution de **Ixodes pacificus** et de **Ixodes scapularis** relativement à la babésiose et la maladie de Lyme concomitantes*. RMTC 1998;24:121-2.
- Morshed MG, Scott JD, Banerjee SN et coll. *Premier isolement du spirochète de la maladie de Lyme, **Borrelia burgdorferi**, chez une tique à pattes noires, **Ixodes scapularis** trouvée sur un oiseau en Nouvelle-Écosse, Canada*. RMTC 1999;25:153-5.
- Morshed MG, Scott JD, Banerjee SN et coll. *Premier isolement de **Borrelia burgdorferi**, la spirochète responsable de la maladie de Lyme, chez **Ixodes scapularis** la tique à pattes noires, au parc provincial Rondeau en Ontario*. RMTC 2000;26:42-5.
- Nadelman RB, Nowakowski J, Fish D et coll. and the Tick Bite Study Group. *Prophylaxis with single-dose doxycycline for the prevention of Lyme disease after an **Ixodes scapularis** tick bite*. N Engl J Med 2001;345:79-84.
- Shapiro ED. *Doxycycline for ticks bites – not for everyone*. N Engl J Med 2001;345:133-4.
- Sikand VK, Halsey N, Krause PJ et coll. and the Pediatric Lyme Vaccine Study Group. *Safety and immunogenicity of a recombinant **Borrelia burgdorferi** outer surface protein A vaccine against Lyme disease in healthy children and adolescents: a randomized controlled trial*. Pediatrics 2001;1-8:123-8.
- Sigal LH, Zahradnik JM, Lavin P et coll. *A vaccine consisting of recombinant **Borrelia burgdorferi** outer-surface protein A to prevent Lyme disease*. N Engl J Med 1998;339:216-22.
- Steere AC, Sikand VK, Meurice F et coll. *Vaccination against Lyme disease with recombinant **Borrelia burgdorferi** outer-surface lipoprotein A with adjuvant*. N Engl J Med 1998;339:209-16.
- Steere AC. *Lyme disease*. N Engl J Med 2001;345:115-125.
- Thanassi WT, Schoen RT. *The Lyme disease vaccine: conception, development and implementation*. Ann Intern Med 2000;132:661-8.
- Van Hoecke C, Lebacq E, Beran J et coll. *Alternative vaccination schedules (0, 1 and 6 months versus 0, 1 and 12 months) for a recombinant OspA Lyme disease vaccine*. Clin Infect Dis 1999;28:1260-4.

## Vaccin contre le méningocoque

Compte tenu de la récente homologation de vaccins conjugués contre le méningocoque C, le présent chapitre a été entièrement revu.

### Épidémiologie

Au Canada, la méningococcie invasive (MI) est endémique. Tous les 10 à 15 ans environ, on note des périodes d'accroissement de l'activité du méningocoque, mais aucune tendance ne peut être dégagée. La dernière grande épidémie de méningococcie du séro-groupe A est survenue entre 1940 et 1943; au plus fort de l'épidémie, l'incidence annuelle atteignait près de 13 cas pour 100 000 habitants. Depuis, on assiste à des éclosions sporadiques et localisées, et l'incidence globale de cette maladie s'est maintenue à 2 cas et moins pour 100 000 habitants par année (intervalle de 0,5 à 2,1). L'incidence de la MI a considérablement varié en fonction des différents sérogroupes, des groupes d'âge, de l'espace géographique et de la période.

Entre 1971 et 1974, ce sont les cas de *Neisseria meningitidis* des sérogroupes A et C qui ont été le plus souvent signalés. De 1975 à 1989, le séro-groupe B dominait, surtout les sérotypes 2b, 4 et 15, et le sous-type le plus souvent isolé était P1.2. En 1986, pour la première fois au Canada, un nouveau clone du séro-groupe C (sérototype 2a) a été identifié et classé parmi le type électrophorétique 15 (ET-15). Depuis lors, la plupart des cas d'infection endémique au Canada sont imputables aux sérogroupes B et C. Toutefois, le séro-groupe C est à l'origine de presque toutes les grappes de cas ou éclosions dans les écoles et dans les communautés.

Dans l'ensemble, l'incidence de l'infection était supérieure chez les enfants de < 1 an et diminuait avec l'âge, exception faite d'un léger accroissement observé dans le groupe des 15 à 19 ans. Les taux d'incidence selon l'âge (pour 100 000 habitants par année) pendant la période de 1985 à 2000 étaient de 14,8 chez les nourrissons de < 1 an, de 4,2 chez les enfants de 1 à 4 ans, de 2,3 pour les 15 à 19 ans et de 0,5 chez les adultes de ≥ 20 ans. Les enfants de < 1 an représentaient 18 % des cas (moyenne : 50 cas par année), ceux de 1 à 4 ans, 21 % (moyenne : 58 cas par année), le groupe des 5 à 9 ans, 7 % (moyenne : 20 cas par année), et les adolescents de 15 à 19 ans, 14 % (moyenne : 41 cas par année). Un tiers des cas sont survenus chez les ≥ 20 ans. À la suite de l'émergence d'ET-15, une souche plus virulente, le taux général de létalité est passé de 9 % en 1985 à 12 % en 1993.

### Séro-groupe C

L'émergence du clone ET-15 a d'abord été associée à une augmentation des éclosions localisées et de la proportion des cas endémiques attribuables au méningocoque du séro-groupe C. Voici les caractéristiques des éclosions dues à ce séro-groupe pour la période allant de 1985 à 2000 : grappes de cas dans les écoles; incidence élevée chez les adolescents et les jeunes adultes (âge médian : 15 ans), proportion plus élevée de cas se présentant comme une septicémie (88 % contre 79 %) et un taux de létalité supérieur à celui de l'infection à méningocoque du groupe B (14 % contre 6 %). Une étude



rétrospective menée au Québec concernant des cas survenus entre 1990 et 1994 a révélé que 15 % des sujets ayant survécu à l'infection due au sérotype C présentaient des séquelles (cicatrices : 12 %; amputations : 5 %; perte auditive : 2 %; problèmes rénaux : 1%; autres séquelles : 4 %). Des taux supérieurs de morbidité et de mortalité ont également été observés dans le groupe des 20 à 59 ans.

De janvier 2000 à juin 2001, cinq provinces (Alberta, Colombie-Britannique, Manitoba, Québec et Ontario) ont connu une résurgence de la méningococcie du sérotype C sous forme de grappes et d'éclousions localisées touchant surtout les adolescents et les jeunes adultes.

Des campagnes de vaccination ont été lancées dans différentes provinces, qui ciblaient pour la plupart des enfants du secondaire, certaines campagnes incluant, dans des proportions variables, des enfants plus jeunes et des jeunes adultes.

### Autres sérotypes

Au fil des ans, l'incidence du méningocoque du sérotype B a moins fluctué que celle du sérotype C. Chez les enfants de < 5 ans, la majorité des cas sont imputables au sérotype B (moyenne : 54 %; intervalle : 47 % à 60 %) et ce groupe affiche l'incidence la plus élevée (âge médian : 2 ans).

Aux États-Unis, on a noté durant la dernière décennie une tendance à la hausse des cas d'infection par le méningocoque du groupe Y; une telle tendance n'a toutefois pas été observée au Canada durant cette période. Entre 1993 et 2000, les isolats du sérotype Y représentaient alors environ 1 % à 15 % des isolats caractérisés au pays, et le taux d'incidence en fonction de chaque sérotype est demeuré relativement stable, soit de 0,05 à 0,1 pour 100 000 habitants par année (moyenne : 24 cas confirmés; intervalle : de 16 à 47 cas). En Ontario cependant, on a récemment observé une hausse de l'incidence des cas dus au sérotype Y : ce dernier a été mis en cause dans 30 % des cas confirmés en laboratoire (10 isolats sur 33) au cours des 4 premiers mois de 2001. L'infection due au sérotype Y affecte généralement les adultes plus âgés (âge médian : 25 ans pour la période 1985-2000) et elle est associée à un taux de létalité situé entre celui des infections dues aux sérotypes C et celui des infections par le sérotype B. Le taux de létalité pour la MI du sérotype Y se chiffrait à 10 % pour la période de 1985 à 2000.

Au Canada, il est peu fréquent que des cas de MI due aux sérotypes A et W-135 soient signalés. Depuis les épidémies du début des années 40, l'incidence des infections par le sérotype A a considérablement chuté. De 1985 à 2000, un total de 101 cas de MI du sérotype W-135 ont été déclarés (intervalle : 1 à 12 cas par année), soit une incidence moyenne de 0,02 pour 100 000 habitants par année (données préliminaires de 1999 et 2000). Les âges médians des cas infectés par les sérotypes A et W-135 étaient de 18 et 19 ans, respectivement.

## Préparations vaccinales homologuées

On distingue deux types de préparations vaccinales contre le méningocoque : les vaccins purifiés à base de polysaccharides capsulaires (Men-Ps) et les vaccins conjugués associant une protéine et un polysaccharide (Men-conjugué). Parmi les produits homologués au Canada, on compte les vaccins bivalents MenAC-Ps contenant des polysaccharides capsulaires des sérogroupes A et C; un vaccin quadrivalent, MenACYW-Ps, qui contient des polysaccharides capsulaires des méningocoques des sérogroupes A, C, Y et W-135; et deux vaccins conjugués monovalents contre le méningocoque du séro-groupe C qui viennent juste d'être homologués, le Menjugate<sup>MC</sup>, Chiron Corp. dans lequel un polysaccharide C O-acétylé est associé à la protéine CRM<sub>197</sub> (Cross Reacting Material 197), et le NeisVac-C<sup>MC</sup> de Baxter/North American Vaccine, lequel contient des polysaccharides C O-acétylés conjugués à des anatoxines tétaniques. Un autre vaccin conjugué monovalent contre le méningocoque du séro-groupe C qui n'a pas encore été homologué au Canada est le Meningitec<sup>MC</sup> de Wyeth-Lederle, qui contient des polysaccharides C O-acétylés conjugués à la protéine CRM<sub>197</sub>. Il n'existe aucun vaccin contre le méningocoque du séro-groupe B.

## Efficacité et immunogénicité

### Vaccins polysaccharidiques purifiés

Les vaccins polysaccharidiques MenAC et MenACYW ont largement été utilisés pour lutter contre des éclosions et des épidémies d'infection dues aux méningocoques des sérogroupes A et C. Chez des recrues de l'armée américaine, 2 mois après la vaccination, l'efficacité des MenAC-Ps était de 87 % à 88 %; chez des recrues de l'armée italienne, elle était de 91 %, 12 mois après la vaccination. En Espagne, 1 an après une campagne de vaccination massive ciblant les sujets de 2 à 19 ans, l'efficacité contre la MI due au séro-groupe C était de 94 %. Dans une étude cas-témoins américaine portant sur des sujets de 2 à 29 ans, le taux d'efficacité s'élevait à 85 %.

De façon générale, on a observé une efficacité moindre chez les jeunes enfants. Au Brésil, après 17 mois de suivi, on n'a pas pu démontrer un taux d'efficacité significatif contre la MI chez des enfants de 6 à 36 mois, mais dans un sous-groupe d'enfants de 24 à 36 mois, le taux d'efficacité était de 67 %. Une autre étude a révélé que le vaccin MenC-Ps n'offrait aucune protection aux enfants de < 2 ans; selon une autre étude, il n'était efficace qu'à 52 % chez les enfants de 2 à 3 ans, après 17 mois de suivi. Au Québec, 5 ans après l'administration de 1,7 million de doses de vaccins polysaccharidiques au cours d'une éclosion survenue au début des années 90, l'efficacité était évaluée à 79 % chez les enfants et les jeunes adultes. Après un suivi de 8 ans au Québec, on a constaté que les sujets étaient protégés contre le méningocoque du séro-groupe C pendant les 2 premières années suivant la vaccination (efficacité du vaccin : 65 %; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 20 % à 84 %), mais non durant les 3 années suivantes (efficacité du vaccin : 0 %; IC à 95 % : 5 % à 65 %). L'efficacité du vaccin était étroitement liée à l'âge du sujet au moment de la vaccination : elle était de 83 % (IC à 95 % : 39 % à 96 %) chez les sujets de 15 à 20 ans, de 75 % (IC à 95 % : 17 % à 93 %) chez les sujets de 10 à

14 ans et de 41 % (IC à 95 % : -106 % à 79 %) chez ceux de 2 à 9 ans. Il n'a pu être démontré que le vaccin conférait une protection quelconque aux enfants de < 2 ans; les huit cas d'infection à méningocoque dans ce groupe d'âge étant survenus chez des sujets vaccinés.

Ces données font ressortir l'absence d'efficacité du vaccin chez les < 2 ans, une faible efficacité chez les enfants de 2 à 3 ans et une efficacité de courte durée du composant du séro groupe C contenu dans les vaccins MenAC-Ps et MenACYW-Ps, en particulier chez les enfants de < 10 ans.

En Afrique, lors d'une épidémie de méningococcie du séro groupe A, l'efficacité des vaccins polysaccharidiques contre le séro groupe A a été évaluée à 87 %. Même si la protection conférée contre le séro groupe A par les vaccins MenAC-Ps ou MenACYW-Ps peut persister durant au moins 3 ans chez les enfants d'âge scolaire et les adultes; elle peut néanmoins diminuer de façon marquée pendant cette période chez les enfants de < 5 ans. Lors d'une étude, l'efficacité est passée de > 90 % à < 10 % au cours des 3 années ayant suivi l'immunisation chez des enfants vaccinés avant l'âge de 4 ans. L'efficacité était de 67 % un an après la vaccination chez des enfants de  $\geq 4$  ans.

Les vaccins contenant des polysaccharides des séro groupes Y et W-135 sont sûrs et immunogènes lorsqu'ils sont administrés aux adultes et aux enfants de > 2 ans; toutefois, la protection clinique induite par les polysaccharides de ces séro groupes n'a pas été étudiée après la vaccination.

### Vaccins conjugués (protéine-polysaccharide)

À la lumière des données sur l'immunogénicité, on peut prévoir un degré élevé de protection par le vaccin MenC-conjugué, même dès l'âge de 2 mois. Peu de données sont disponibles sur l'efficacité du vaccin MenC-conjugué. Des données préliminaires d'un projet de surveillance étalé sur toute la période de l'enfance et entrepris au Royaume-Uni à la suite de l'introduction du vaccin, a permis d'évaluer son efficacité à court terme (suivi d'environ 9 mois) à 97 % chez les adolescents et à 92 % chez les bambins.

## Indications

Le vaccin MenC-conjugué a été homologué pour être administré aux nourrissons, aux enfants et aux adultes. Voici les recommandations du CCNI concernant son utilisation.

### Nourrissons

L'immunisation systématique des nourrissons par le vaccin MenC-conjugué est recommandée pour prévenir l'infection à méningocoque du séro groupe C. Ce vaccin doit être administré à 2, 4 et 6 mois (normalement, à au moins 4 semaines d'intervalle), en même temps que la série primaire du DCat, du VPTI et du Hib. Les nourrissons de 4 à 12 mois qui n'ont pas déjà reçu le vaccin devraient en recevoir deux doses, administrées à au moins 1 mois d'intervalle.

Les nourrissons prématurés devraient recevoir le vaccin au même âge chronologique que ceux nés à terme.

Les vaccins polysaccharidiques purifiés (MenACYW-Ps ou MenAC-Ps) ne sont pas recommandés pour l'immunisation systématique des nourrissons.

### Sujets âgés de plus de 1 an

On recommande l'administration d'une dose unique du vaccin MenC-conjugué aux enfants de 1 à 4 ans, de même qu'aux adolescents et aux jeunes adultes, afin de prévenir le risque accru d'infection à méningocoque du sérotype C dans ces groupes d'âge. Pour les enfants de  $\geq 5$  ans qui n'ont pas encore atteint l'adolescence, l'administration d'une dose unique de MenC-conjugué peut aussi être envisagée.

Les vaccins polysaccharidiques purifiés (MenACYW-Ps ou MenAC-Ps) ne sont pas recommandés pour l'immunisation systématique des enfants.

### Contacts des cas

Le risque d'infection est considérablement élevé chez les contacts familiaux et sociaux intimes (baisers, partage de brosse à dents, etc.) des cas sporadiques de méningococcie. Par conséquent, il faudrait administrer à ces contacts une des chimioprophylaxies suivantes : 600 mg de rifampine, toutes les 12 heures, pendant 2 jours, pour les adultes (10 mg/kg pour les enfants de  $> 1$  an et 5 mg/kg pour les enfants de  $< 1$  an); une dose orale unique de 500 mg de ciprofloxacine pour les adultes ou 250 mg de ceftriaxone, par voie intramusculaire, pour les adultes (50 mg/kg pour les enfants). La ceftriaxone est recommandée pour les femmes enceintes et lorsque l'antibiothérapie orale risque de ne pas être observée. Si le cas index a été traité au moyen d'antibiotiques tels que la pénicilline, qui n'éliminent pas de façon sûre le portage nasopharyngé, celui-ci devra aussi recevoir des antibiotiques qui éliminent le portage nasal, avant son congé de l'hôpital.

Dans certains pays, où une chimioprophylaxie est systématiquement administrée aux contacts de cas sporadiques, comme on le fait au Canada, de 0,3 % à 3 % des cas de méningococcie surviennent chez des contacts du cas index; dans une étude, l'intervalle médian entre le cas index et le cas secondaire était de 7 semaines. Certains de ces cas secondaires peuvent être attribuables à un échec de la chimioprophylaxie (non-administration, faible observance du traitement, antibiorésistance, etc.). On ignore quelle est la situation au Canada.

La vaccination des contacts familiaux et sociaux intimes non immunisés à la suite de la chimioprophylaxie peut réduire encore plus le risque d'apparition de cas secondaires, aussi est-elle recommandée. Les vaccins MenACYW-Ps ou MenAC-Ps devraient être utilisés pour les contacts de cas confirmés d'infection à méningocoque du sérotype A; le MenACYW-Ps devrait être employé pour les contacts de cas infectés par les sérotypes Y ou W-135. Quant aux contacts des cas confirmés de méningococcie du sérotype C, il est préférable d'avoir recours au MenC-conjugué, lorsqu'il est disponible, car il offre une protection prolongée et induit une mémoire immunologique. Toutefois, les vaccins MenACYW-Ps ou MenAC-Ps pourront également fournir une protection utile chez les enfants plus vieux et les adultes durant la période de 1 an suivant une épidémie où ils seraient exposés à un risque accru. Ces vaccins polysaccharidiques sont inefficaces

contre le méningocoque du sérotype C chez les enfants de < 2 ans, aussi, le MenC-conjugué doit-il être utilisé dans cette situation, chaque fois que c'est possible. Aucun vaccin n'est actuellement recommandé pour les contacts des sujets infectés par le méningocoque du sérotype B ou les contacts des cas infectés dont on ignore le sérotype.

### Groupes à risque élevé

L'administration systématique du vaccin quadrivalent MenACYW-Ps est recommandée chez certains groupes à risque accru de méningococcie. Ces groupes comprennent les personnes souffrant d'asplénie fonctionnelle ou anatomique (le vaccin doit être administré au moins 10 à 14 jours avant une splénectomie) et celles qui présentent un déficit en complément ou une carence en properdine ou en facteur D. Elles pourront obtenir une protection plus prolongée contre la méningococcie du sérotype C si, en plus du MenACYW-Ps, on leur administre le MenC-conjugué. Lorsque le MenC-conjugué est donné en premier, on recommande d'attendre au moins 2 semaines avant d'administrer le MenACYW-Ps, pour laisser aux anticorps le temps de se former; il se peut qu'un intervalle plus court nuise à cette réponse immunitaire. Si par contre le MenACYW-Ps est administré en premier, on peut observer, chez les adultes, une réponse immunitaire adéquate au MenC-conjugué après une période de 6 mois; cette période demeure l'intervalle recommandé jusqu'à ce que d'autres données soient disponibles. Les enfants de < 2 ans appartenant aux groupes à risque accru de méningococcie doivent recevoir le MenC-conjugué selon le calendrier d'immunisation systématique des nourrissons décrit plus haut, puis, à l'âge de 2 ans, le vaccin quadrivalent MenACYW-Ps.

### Établissements

L'immunisation systématique des recrues militaires au moyen du vaccin polysaccharidique quadrivalent MenACYW-Ps est recommandée. Elle peut aussi être envisagée pour d'autres groupes ou établissements lorsqu'il existe un risque accru de méningococcie. On s'affaire actuellement à élaborer de nouvelles lignes directrices relatives à la prise en charge des éclosions dans les établissements.

Aucune donnée n'évoque l'existence d'un risque accru d'infection à méningocoque chez les étudiants vivant dans des résidences au Canada; toutefois, aux États-Unis, on a observé un risque accru chez les étudiants de première année hébergés dans des dortoirs et, au Royaume-Uni, chez des universitaires en résidence. Des grappes de cas de méningococcie ont été signalées chez les étudiants, dans un certain nombre de pays. Au Royaume-Uni, les taux de portage augmentent rapidement chez les étudiants de première année, pendant la première semaine du semestre. Dans ce groupe d'âge, au Canada comme dans d'autres pays, on observe un accroissement du taux de méningococcie. Il faudrait envisager la vaccination des étudiants logés dans des résidences ou dans des dortoirs contre l'infection à méningocoque du sérotype C. Ces étudiants, courent surtout un risque d'infection par le méningocoque du sérotype C, et l'administration d'une dose unique de MenACYW-Ps, de MenAC-Ps ou de MenC-conjugué est appropriée. Le MenC-conjugué peut s'avérer un meilleur choix, étant donné qu'il induit une mémoire immunologique et qu'il est plus immunogène.

## Travailleurs de laboratoire et de la santé

Les travailleurs de la santé qui exercent en milieu clinique courent un risque accru de méningococcie seulement s'ils sont exposés aux sécrétions respiratoires de patients infectés par cette maladie au moment de l'admission. On parle d'exposition importante lorsqu'il y a contact intensif et non protégé (sans masque) avec des patients infectés (p. ex., lors d'une intubation, d'une réanimation ou de l'examen de près de l'oropharynx). Vingt-quatre heures après avoir amorcé l'antibiothérapie, il est impossible de détecter le méningocoque dans les sécrétions respiratoires des patients; par conséquent, dès ce moment, le risque d'exposition des travailleurs devient négligeable.

En revanche, dans les cas peu fréquents où un travailleur de la santé est directement exposé aux sécrétions respiratoires d'un patient, le risque relatif d'infection à méningocoque est environ 25 fois supérieur au risque auquel est exposé l'ensemble de la population. On recommande qu'au cours des 24 heures qui suivent le début de l'antibiothérapie, les travailleurs de la santé aient recours à des dispositifs de protection pour éviter tout contact direct avec les sécrétions respiratoires de patients atteints de méningococcie; de même on devrait administrer une chimioprophylaxie aux travailleurs exposés de façon importante. Pour le moment, la vaccination systématique des travailleurs de la santé n'est pas recommandée, puisque la période à risque prend fin dès que cesse le contact avec un patient non traité et que, dans les situations décrites plus haut où le risque est élevé, une chimioprophylaxie devrait suffire.

Il est rare, semble-t-il, qu'une infection à méningocoque soit contractée en laboratoire. Cependant, selon une étude américaine menée récemment par les Centers for Disease Control and Prevention (CDC) à Atlanta, le taux de méningococcie était supérieur à ce que l'on avait prévu chez les personnes employées dans des laboratoires de microbiologie qui manipulaient des cultures de *N. meningitidis*, même si les pratiques sécuritaires recommandées en laboratoire étaient respectées. Compte tenu de ces résultats, les CDC revoient actuellement leurs recommandations à l'intention des employés de laboratoire. Pour les chercheurs et les employés de laboratoire en milieu industriel et clinique régulièrement exposés à des cultures de *N. meningitidis*, le vaccin quadrivalent MenACYW-Ps est recommandé; on pourrait également leur offrir le MenC-conjugué pour accroître leur protection contre l'infection à méningocoque du sérotype C (voir la rubrique Doses de rappel et revaccination).

## Éclosions d'infection à méningocoque

Lorsqu'il s'agit d'évaluer des éclosions d'infection à méningocoque et de déterminer les mesures à prendre dans différents contextes, il faudrait consulter les autorités sanitaires et les experts en maladies transmissibles, et se reporter aux lignes directrices publiées (en cours de révision). Dans la plupart des éclosions de méningococcie survenues récemment au Canada, des adolescents et des jeunes adultes ont été infectés par le méningocoque du sérotype C. On peut lutter contre les éclosions associées à ce sérotype en utilisant le MenACYW-Ps, le MenAC-Ps ou le MenC-conjugué. L'utilisation du MenC-conjugué est peut-être préférable, puisque ce vaccin induit une mémoire immunologique et confère une protection prolongée. Dans le cas des sujets qui ont reçu auparavant

un vaccin polysaccharidique et que l'on envisage de revacciner, il vaut mieux utiliser le MenC-conjugué (voir la rubrique Doses de rappel et revaccination), étant donné qu'un autre vaccin ne contenant que des polysaccharides pourrait induire une hyporéactivité immunologique, même si l'on ne sait toujours pas quelle est l'importance clinique de ce phénomène. Dans les cas d'éclosions chez les enfants plus jeunes (de < 10 ans), le MenC-conjugué est recommandé, vu qu'il est plus immunogène et plus efficace dans ce groupe d'âge.

Pour la lutte contre les éclosions de méningococcie due au séro-groupe A, on recommande l'administration d'une dose unique de MenACYW-Ps ou de MenAC-Ps aux enfants de > 18 mois et aux adultes. Quant aux enfants de 3 à 17 mois, ils devraient recevoir deux doses de vaccin à 3 mois d'intervalle. Dans le cas d'éclosions associées aux méningocoques des sérogroupes Y ou W-135, une dose de MenACYW-Ps est recommandée aux sujets de  $\geq 2$  ans.

### Voyages internationaux

On recommande de consulter les lignes directrices canadiennes du Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages relatives à la prévention de l'infection à méningocoque chez les voyageurs. Pour déterminer si la vaccination est requise, il faudrait surtout tenir compte de la destination, de la nature et de la durée de l'exposition, ainsi que de l'âge et de l'état de santé du voyageur. En cas d'épidémie, des alertes sont régulièrement publiées sur les sites Web suivants :

Programme de médecine des voyages,  
Centre de mesures et d'interventions d'urgence, Santé Canada  
<http://SanteVoyage.gc.ca>

Centers for Disease Control and Prevention, É.-U.  
<http://www.cdc.gov/travel/diseases/menin.htm>

Organisation mondiale de la Santé (OMS)  
[http://www.who.int/disease-outbreak-news/disease\\_indices/men\\_index.html](http://www.who.int/disease-outbreak-news/disease_indices/men_index.html)

En général, l'immunisation des voyageurs qui se rendent dans des régions où la méningococcie sévit à l'état épidémique vise à prévenir les infections dues au séro-groupe A. Pendant la majeure partie du siècle dernier, des épidémies d'infection à méningocoque du séro-groupe A sont survenues tous les 5 à 10 ans dans la «ceinture de la méningite» de l'Afrique subsaharienne. Les mêmes tendances ont été décrites pour l'Asie. Malgré la fréquence des déplacements vers les régions touchées par des épidémies de méningococcie, il semble que très peu de voyageurs contractent la maladie. Lorsque la vaccination est indiquée, on doit administrer une dose unique de MenACYW-Ps ou de MenAC-Ps aux nourrissons de  $\geq 3$  mois, aux enfants, aux adolescents et aux adultes, afin de prévenir une infection par le méningocoque du séro-groupe A.

En 1987, le méningocoque du séro-groupe A a été à l'origine d'importantes épidémies parmi les pèlerins qui se rendaient à La Mecque, en Arabie Saoudite, ou en revenaient, tandis qu'en 2000 et 2001, les sérogroupes A et W-135 ont été mis en cause. Les pèlerins qui se rendent à La Mecque chaque année pour participer au Hadj devraient recevoir

une dose unique de MenACYW-Ps au moins 2 semaines avant leur départ. À lui seul, le MenC-conjugué ne suffit pas à protéger contre les éclosions attribuables au séro-groupe W-135 ni contre les épidémies associées au séro-groupe A.

## Voie d'administration et posologie

Les vaccins MenAC-Ps et MenACYW-Ps sont administrés en une seule injection sous-cutanée de 0,5 mL aux enfants de > 2 ans et aux adultes, en un point d'injection distinct de celui des vaccins administrés au cours d'une même rencontre. Le vaccin peut être administré dès l'âge de 3 mois pour assurer une protection spécifique contre l'infection à méningocoque du séro-groupe A.

Une dose unique de 0,5 mL de MenC-conjugué est administrée par voie intramusculaire aux sujets de > 1 an. Chez les nourrissons, trois doses sont administrées, soit à 2, 4 et 6 mois, au moment de l'administration des séries primaires, en un point et avec un matériel d'injection différents. Deux doses sont administrées aux nourrissons de 4 à 12 mois qui n'ont pas reçu la première dose. Normalement, l'intervalle minimal entre les doses est de 4 semaines. Chez les nourrissons, le vaccin doit de préférence être administré dans la face antérolatérale de la cuisse et, chez les enfants plus vieux et les adultes, dans la région du deltoïde.

## Doses de rappel et revaccination

La nécessité ou l'efficacité d'une revaccination au moyen des vaccins polysaccharidiques contre le méningocoque n'ont pas été pleinement établies. La vaccination répétée peut induire une hyporéactivité immunologique aux vaccins polysaccharidiques, bien que l'on ne connaisse pas l'importance clinique de ce phénomène. Selon le tableau, la revaccination doit être envisagée chez les personnes qui sont continuellement ou souvent exposées à l'infection due au séro-groupe A et qui ont déjà reçu le MenACYW-Ps ou le MenAC-Ps, en particulier les enfants ayant reçu un premier vaccin avant l'âge de 5 ans. Et, selon le tableau, les enfants ou les adultes qui souffrent d'une immunodéficience entraînant un risque accru d'infection à méningocoque due aux sérogroupe A, C, Y ou W-135 peuvent être revaccinés au moyen du MenACYW-Ps.

On croit que le nouveau vaccin MenC-conjugué induit une mémoire immunologique qui peut être démontrée pendant au moins 5 ans après la primovaccination. La revaccination au moyen du MenC-conjugué n'est pas jugée nécessaire à l'heure actuelle, quoique l'on ne dispose pas de données suffisantes pour prédire si la mémoire immunologique (et la protection présumée) persistera au-delà de 5 ans. Les sujets qui ont déjà reçu le MenACYW-Ps ou le MenAC-Ps peuvent recevoir le MenC-conjugué pour maintenir la protection contre le méningocoque du séro-groupe C après la primovaccination. Étant donné que l'on a pu observer une réponse adéquate au MenC-conjugué 6 mois après l'administration d'un vaccin polysaccharidique purifié chez les adultes, cette période demeure l'intervalle recommandé jusqu'à ce que l'on dispose de données additionnelles. Par ailleurs, lorsque le MenC-conjugué a déjà été administré, mais qu'il faut protéger le sujet contre les sérogroupe A, Y ou W-135, il convient d'attendre



## Intervalle recommandé entre les doses, lorsqu'on procède à une revaccination au moyen des vaccins polysaccharidiques contre le méningocoque, chez les sujets souvent ou continuellement exposés au séro groupe A

Âge au moment de la primovaccination	Nombre de doses dans la série primaire	Intervalle entre la dernière dose et la revaccination
3 à 12 mois	2 doses : 2 à 3 mois d'intervalle	6 à 12 mois
13 à 23 mois	2 doses : 2 à 3 mois d'intervalle	1 à 2 ans
2 à 5 ans	1	2 à 3 ans
≥ 6 ans	1	≥ 5 ans

2 semaines avant d'administrer le MenACYW-Ps, pour laisser le temps aux anticorps de se former et pour éviter que le vaccin polysaccharidique n'inhibe la réponse immunitaire.

### Conditions d'entreposage et de manutention

Tous les produits offerts doivent être conservés à une température se situant entre 2 °C et 8 °C; ils ne doivent pas être congelés. Les vaccins doivent être reconstitués au moment de leur utilisation, selon les instructions du fabricant.

### Administration simultanée d'autres vaccins

L'administration du MenC-conjugué en même temps que d'autres vaccins (VPTI, DCT, Hib, DCaT, dT, RRO, VPTO), mais à un point d'injection différent, n'inhibe pas la réponse immunitaire à l'un ou l'autre de ces antigènes. Dans une étude canadienne, aucune interférence n'a été notée en présence d'antigènes du Pentacel<sup>MC</sup>.

On ne détient aucune donnée sur l'administration simultanée du MenC-conjugué et des vaccins contre l'hépatite B.

### Effets secondaires

#### Vaccins polysaccharidiques purifiés

Le MenACYW-Ps, tout comme le MenAC-Ps ont été utilisés à grande échelle dans bon nombre de pays au cours de campagnes de vaccination de masse, ainsi que pour immuniser les recrues militaires, les sujets immunodéprimés et les voyageurs. Parmi les réactions mineures observées figurent une douleur et une rougeur au point d'injection dans une proportion pouvant aller jusqu'à 50 % des cas et une fièvre passagère chez 5 % des sujets vaccinés, surtout chez les nourrissons. Les réactions graves à ces vaccins sont très rares et peuvent prendre les formes suivantes : réactions allergiques généralisées (urticaire, respiration sifflante et éruptions) dans une proportion de ≤ 0,1 dose pour 100 000 doses; anaphylaxie dans une proportion de < 1 dose pour 1 million de

doses et réactions neurologiques occasionnelles. L'innocuité de ces vaccins n'est plus à prouver.

Aucune réaction indésirable n'a été répertoriée chez les femmes enceintes ou les nourrissons dont la mère a été vaccinée.

### Vaccins conjugués (protéine-polysaccharide)

On dispose de données sur l'innocuité et les effets secondaires des vaccins MenC-conjugué et MenAC-conjugué provenant d'un certain nombre d'essais cliniques, en plus des données accumulées sur les déclarations spontanées suivant la distribution de 12 millions de doses au Royaume-Uni en 1999-2000. Les réactions mineures suivantes ont été signalées, entre autres : réactions localisées (c.-à-d. rougeur, sensibilité et œdème au point d'injection) dans une proportion allant jusqu'à 50 % des sujets vaccinés; irritabilité dans une proportion allant jusqu'à 80 % des nourrissons et fièvre de  $> 38^{\circ}\text{C}$  dans une proportion allant jusqu'à 9 % des sujets lorsque le vaccin est administré simultanément à d'autres vaccins. La fréquence de ces réactions mineures est inférieure à celle observée pour d'autres vaccins destinés aux enfants ou pour d'autres vaccins polysaccharidiques purifiés. Jusqu'à 10 % des enfants plus vieux et des adultes se sont plaints de céphalées et de malaises. Les trois vaccins MenC-conjugués pourraient présenter certaines différences sur le plan des effets secondaires, même si les résultats d'une étude menée au Royaume-Uni révèlent qu'il n'y avait aucune différence significative entre les trois vaccins chez les bambins.

Au Canada, le MenC-conjugué (Menjugate<sup>MC</sup>) a été administré simultanément au Pentacel<sup>MC</sup> (DTaP/Hib/VPTI) dans le cadre d'un essai comparatif randomisé mené dans trois centres, qui comparait le MenC-conjugué au vaccin contre l'hépatite B (anti-VHB). La fréquence des effets secondaires locaux (sensibilité, érythème et induration) chez les sujets ayant reçu le MenC-conjugué était inférieure à celle observée chez les nourrissons à qui l'on avait administré du Pentacel<sup>MC</sup> dans le cadre d'un programme d'immunisation systématique, mais supérieure à celle des sujets ayant reçu le vaccin anti-VHB, vaccin administré aux nourrissons dans un certain nombre de provinces. Des réactions généralisées, d'une fréquence similaire, ont été signalées chez les sujets vaccinés contre l'hépatite B, tout comme chez ceux ayant reçu le MenC-conjugué.

Les taux d'effets indésirables rares sont fondés sur les taux de déclaration spontanée au Royaume-Uni; aux fins du calcul, le numérateur correspondait au nombre de déclarations reçues et le dénominateur, au nombre total de doses distribuées. Les réactions graves étaient très rares et comprenaient, entre autres : des réactions allergiques généralisées (adénopathie, anaphylaxie, hypersensibilité, notamment bronchospasme, œdème du visage et œdème de Quincke); des réactions neurologiques (étourdissements et convulsions, y compris convulsions fébriles, syncopes, hypoesthésie, paresthésie et hypotonie); des nausées ou des vomissements; des éruptions, de l'urticaire ou un prurit et des douleurs articulaires. Toutes ces réactions ont été observées dans  $< 0,01$  % des cas. Au Royaume-Uni, aucun décès n'a été attribué au MenC-conjugué.

Le MenC-conjugué n'a fait l'objet d'aucune étude spécifique chez les femmes enceintes ou qui allaitent.

## Contre-indications

Les vaccins polysaccharidiques purifiés et le nouveau vaccin conjugué (protéine-polysaccharide) sont contre-indiqués chez les sujets qui ont une hypersensibilité connue à l'une ou l'autre des composants du vaccin et chez les sujets qui ont montré des signes d'hypersensibilité à une dose antérieure du vaccin (voir la section Anaphylaxie, partie I).

## Précautions

Le nouveau vaccin MenC-conjugué n'offre aucune protection contre les méningocoques attribuables à un autre type de méningocoque (A, B, 29e, H, I, K, L, W-135, X, Y ou Z, y compris les bactéries non typées). Par ailleurs, une protection complète contre l'infection à méningocoque du sérogroupe C ne peut pas être garantie. Les vaccins conjugués contenant la protéine CRM<sub>197</sub> ou des anatoxines tétaniques ne doivent pas être considérés comme des agents d'immunisation contre la diphtérie ou le tétanos. Il est recommandé de n'apporter aucun changement dans le calendrier d'administration des vaccins contenant des anatoxines diphtériques ou tétaniques.

Les vaccins MenACYW-Ps et MenAC-Ps n'offrent pas une protection croisée contre les méningocoques non inclus dans ces vaccins ni de protection complète contre les sérogroupe contenus dans ces vaccins.

En ce qui concerne le MenC-conjugué, aucune étude n'a été menée auprès des femmes enceintes, et le vaccin ne devrait pas leur être administré à moins que dans certaines circonstances particulières, les avantages ne l'emportent sur les risques.

## Autres considérations

Les études mentionnées dans le présent document ont clairement montré que le MenC-conjugué peut induire une mémoire immunologique pendant une période d'au moins 5 ans suivant la primovaccination. Cependant, comme dans le cas du vaccin anti-Hib, mais dans une plus grande mesure encore, il est important d'assurer une protection au-delà de la petite enfance. On ne sait pas encore s'il faut une dose de rappel, à un moment ou l'autre après la première année de vie, pour fournir une protection pendant l'adolescence et au début de l'âge adulte; la question devra être étudiée de plus près et en profondeur. On ignore si le MenC-conjugué peut induire une immunité collective.

Si l'on se fonde sur les titres d'anticorps bactéricides présents 1 mois après l'immunisation, il se peut que deux doses du MenC-conjugué, administrées dans les 6 premiers mois de la vie suffisent. Il faudra recueillir davantage de données sur la période pendant laquelle les titres d'anticorps bactéricides demeurent assez élevés pour assurer une protection, lorsqu'on suit différents calendriers d'immunisation, avant de pouvoir recommander ce schéma.

Même s'il est tout probable que le MenC-conjugué confère une protection contre le méningocoque du sérogroupe C supérieure à celle fournie par les vaccins

MenC-polysaccharides, on ne dispose d'aucune donnée concernant son utilisation chez les sujets immunodéprimés. On ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité ni sur l'immunogénicité du MenC-conjugué chez les adultes de > 65 ans. Il n'existe pas non plus de données portant sur l'utilisation du MenC-conjugué pour lutter contre les éclosions. Aucune étude en bonne et due forme n'a été effectuée sur l'utilisation du MenC-conjugué durant la grossesse ou l'allaitement.

L'effet du MenC-conjugué sur la biologie des méningocoques est encore inconnu. On a laissé entendre que l'utilisation d'un vaccin monovalent contre le méningocoque pourrait induire un changement de capsule sous l'effet de la pression immunologique, c'est-à-dire que des clones très virulents du séro groupe C pourraient remplacer leur capsule par une capsule B, Y ou W-135. Il se pourrait également que le recours à un vaccin monovalent ait globalement peu d'effets sur le fardeau de l'infection à méningocoque si d'autres méningocoques ne font que remplir la niche laissée libre par le méningocoque du séro groupe C (remplacement de souche). Après avoir introduit des programmes de vaccination à grande échelle contre le méningocoque, il faut mettre en œuvre des activités de surveillance épidémiologique et en laboratoire pour suivre les modifications de la biologie des méningocoques.

À l'heure actuelle, on ne dispose pas de données sur le rapport coût-efficacité du vaccin ni sur l'attitude des parents vis-à-vis de la vaccination, mais de telles données pourraient guider l'utilisation des vaccins contre le méningocoque dans le cadre des programmes d'immunisation systématique au Canada. Les avantages du MenC-conjugué par rapport à d'autres vaccins (p. ex., vaccins conjugués protéine-polysaccharide contre le pneumocoque, vaccin contre la coqueluche destiné aux adultes et vaccin contre la varicelle) n'ont pas encore été étudiés *in extenso*.

De nouveaux vaccins quadrivalents conjugués protéine-polysaccharide (MenACYW-conjugués) sont en train d'être mis au point; ils pourraient fournir une protection plus étendue contre les sérogroupes contenus dans les vaccins à la suite de l'introduction d'un programme d'immunisation des nourrissons et ils pourraient remplacer les vaccins conjugués contre le méningocoque C monovalents. Aucun de ces vaccins n'offre une protection contre le méningocoque du séro groupe B, ce qui limite l'impact de tout vaccin contre le méningocoque sur le fardeau de la maladie, en particulier chez les enfants.

## Références choisies

- Abramson JS, Spika JS. *Persistence of Neisseria meningitidis in the upper respiratory tract after intravenous antibiotic therapy for systemic meningococcal disease.* J Infect Dis 1985;151:370-1.
- Almog R, Block C, Gdalevich M et coll. *First recorded outbreaks of meningococcal disease in the Israel Defence Force: three clusters due to serogroup C and the emergence of resistance to rifampicin.* Infection 1994;22:69-71.
- Anderson EL, Bowers T, Mink CM et coll. *Safety and immunogenicity of meningococcal A and C polysaccharide conjugate vaccine in adults.* Infect Immun 1994;62:3391-95.

- Birk H. Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). *Déclaration sur la vaccination des voyageurs contre le méningocoque*. RMTC 1999;25:1-12.
- Borrow R, Fox AJ, Richmond PC et coll. *Induction of immunological memory in UK infants by a meningococcal A/C conjugate vaccine*. Epidemiol Infect 2000;24:427-32.
- Borrow R, Southern J, Andrews N et coll. *Comparison of antibody kinetics following meningococcal serogroup C conjugate vaccine between healthy adults previously vaccinated with meningococcal A/C polysaccharide vaccine and vaccine-naïve controls*. Vaccine 2001;19:3043-50.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Serogroup W-135 meningococcal disease among travelers returning from Saudi Arabia—United States, 2000*. MMWR 2000;49:345-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. *Meningococcal vaccine and college students: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2000;49(RR-7):11-20.
- Choo S, Zuckerman J, Goilav C et coll. *Immunogenicity and reactogenicity of a group C meningococcal conjugate vaccine compared with a group A+C meningococcal polysaccharide vaccine in adolescents in a randomised observer-blind controlled trial*. Vaccine 2000;18:2686-92.
- Cooke RP, Riordan T, Jones DM et coll. *Secondary cases of meningococcal infection among close family and household contacts in England and Wales, 1984-7*. BMJ 1989;298:555-8.
- Dawson SJ, Fey RE, McNulty CA. *Meningococcal disease in siblings caused by rifampicin sensitive and rifampicin resistant strains*. Commun Dis Public Health 1999;2:215-6.
- De Wals P, Hertoghe L, Borlee-Grimee I et coll. *Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts*. J Infect 1981;3:53-61.
- De Wals P, De Serres G, Niyonsenga T. *Effectiveness of a mass immunization campaign against serogroup C meningococcal disease in Quebec*. JAMA 1002;285:177-81.
- English M, MacLennan JM, Bowen-Morris JM et coll. *A randomised, double-blind, controlled trial of the immunogenicity and tolerability of a meningococcal group C conjugate vaccine in young British infants*. Vaccine 2000;19:1232-8.
- Erickson L, De Wals P. *Complications and sequelae of meningococcal disease in Quebec, Canada, 1990-1994*. Clin Infect Dis 1998;26:1159-64.
- Fairley CK, Begg N, Borrow R et coll. *Conjugate meningococcal serogroup A and C vaccine: reactogenicity and immunogenicity in United Kingdom infants*. J Infect Dis 1996;174:1360-3.
- Gilmore A, Stuart J, Andrews N. *Risk of secondary meningococcal disease in health-care workers*. Lancet 2000;356:1654-5.
- Gold R, Lepow ML, Goldschneider I. *Immune response of human infants of polysaccharide vaccines of group A and C Neisseria meningitidis*. J Infect Dis 1977;136:31-5.
- Greenwood BM, Hassan-King M, Whittle HC. *Prevention of secondary cases of meningococcal disease in household contacts by vaccination*. BMJ 1978;1:1317-9.
- Hastings L, Stuart J, Andrews N. *A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995: estimated risks of further cases in household and educational settings*. Commun Dis Rep 1997;7:R195-200.
- Judson FN, Ehret JM. *Single-dose ceftriaxone to eradicate pharyngeal Neisseria meningitidis*. Lancet 1984;2:1462-3.

- Laboratory-acquired meningococemia ) California and Massachusetts. MMWR 1991;40:46-7, 55.
- Leach A, Twumasi PA, Kumah S et coll. *Induction of immunologic memory in Gambian children by vaccination in infancy with a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine.* J Infect Dis 1997;175:200-4.
- LLCM. *Lignes directrices pour la lutte contre les atteintes méningococciques.* RMTC 1994;20:17-27.
- MacDonald NE, Halperin SA, Law BJ et coll. *Induction of immunologic memory by conjugated vs plain meningococcal C polysaccharide vaccine in toddlers: a randomized controlled trial.* JAMA 1998;280:1685-9.
- MacLennan JM, Deeks JJ, Obaro S et coll. Dans : Nassif X (éd), *Meningococcal serogroup C conjugate vaccination in infancy induces persistent immunological memory.* Paris, Nice, France: EDK, 1998.
- MacLennan J, Obaro S, Deeks J et coll. *Immune response to revaccination with meningococcal A and C polysaccharides in Gambian children following repeated immunisation during early childhood.* Vaccine 1999;17:3086-93.
- MacLennan JM, Shackley F, Heath PT et coll. *Safety, immunogenicity, and induction of immunologic memory by a serogroup C meningococcal conjugate vaccine in infants: a randomized controlled trial [see comments].* JAMA 2000;283:2795-801.
- MacLennan J, Obaro S, Deeks J et coll. *Immunologic memory 5 years after meningococcal A/C conjugate vaccination in infancy.* J Infect Dis 2001;183:97-104.
- Meningococcal Disease Surveillance Group. *Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974.* JAMA 1976;235:261-5.
- Menjugate™ *summary of product characteristics, December 2000.* UK Marketing Authorization Number PL/13767/0014, 2000.
- Neal KR, Nguyen-Van-Tam J, Monk P et coll. *Invasive meningococcal disease among university undergraduates: association with universities providing relatively large amounts of catered hall accommodation.* Epidemiol Infect 1999;122:351-7.
- Olivares R, Hubert B. *Clusters of meningococcal disease in France (1987-1988).* Eur J Epidemiol 1992;8:737-42.
- PHLS Meningococcal Infections Working Group and Public Health Medicine Environmental Group. *Control of meningococcal disease: guidance for consultants in communicable disease control.* Commun Dis Rep 2000;5:R189-95.
- Ramsay ME, Andrews N, Kaczmarski EB et coll. *Efficacy of meningococcal serogroup C conjugate vaccine in teenagers and toddlers in England.* Lancet 2001;357:195-6.
- Richmond PC, Borrow R, Clark S et coll. *Meningococcal C conjugate vaccines are immunogenic and prime for memory after a single dose in toddlers.* San Francisco: American Society for Microbiology, 1999.
- Richmond P, Borrow R, Miller E et coll. *Meningococcal serogroup C conjugate vaccine is immunogenic in infancy and primes for memory.* J Infect Dis 1999;179:1569-72.
- Richmond P, Goldblatt D, Fusco PC et coll. *Safety and immunogenicity of a new Neisseria meningitidis serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults.* Vaccine 1999;18: 641-6.
- Richmond P, Kaczmarski E, Borrow R et coll. *Meningococcal C polysaccharide vaccine induces immunologic hyporesponsiveness in adults that is overcome by meningococcal C conjugate vaccine.* J Infect Dis 2000;181:761-4.

- Richmond P, Borrow R, Goldblatt D et coll. *Ability of 3 different meningococcal C conjugate vaccines to induce immunologic memory after a single dose in UK toddlers.* J Infect Dis 2001;183:160-3.
- Samuelsson S, Hansen ET, Osler M et coll. *Prevention of secondary cases of meningococcal disease in Denmark.* Epidemiol Infect 2000;124:433-40.
- Santé Canada. *Déclaration sur l'utilisation recommandée des vaccins antiméningococciques.* RMTc 2001;27(ACS-6).
- Scholten RJ, Bijlmer HA, Dankert J et coll. *Secondary cases of meningococcal disease in The Netherlands, 1989-1990; a reappraisal of chemoprophylaxis.* Ned Tijdschr Geneesk 1993;137:1505-8.
- Stroffolini T, Rosmini F, Curiano CM. *A one year survey of meningococcal disease in Italy.* Eur J Epidemiol 1987;3:399-403.
- Twumasi PA Jr, Kumah S, Leach A et coll. *A trial of a group A plus group C meningococcal polysaccharide-protein conjugate vaccine in African infants.* J Infect Dis 1995;171:632-8.

## Vaccin contre les oreillons

Les oreillons sont une maladie infectieuse aiguë causée par le virus des oreillons. Les infections infracliniques sont courantes. Si les complications des oreillons sont relativement fréquentes, les séquelles permanentes sont rares. Avant l'usage généralisé du vaccin contre les oreillons, cette maladie représentait une cause importante de méningite virale. On observe un taux de surdité, habituellement temporaire, mais quelquefois permanente, de l'ordre de 0,5 à 5,0 pour 100 000 cas d'oreillons signalés. Les oreillons se compliquent d'une orchite chez 20 % à 30 % des hommes pubères et d'une oophorite chez 5 % des femmes pubères. L'atteinte des organes sexuels est le plus souvent unilatérale et, par conséquent, il est rare que cette maladie entraîne la stérilité. Si la maladie est contractée pendant le premier trimestre de la grossesse, elle peut accroître le risque d'avortement spontané.

Depuis l'homologation du vaccin, en 1969, le nombre de cas d'oreillons déclarés a diminué de > 99 %. Depuis les 5 dernières années, il a varié entre 90 (1999) et 402 (1995), la moyenne se situant à 237 par année. Dix-sept pour cent des cas avaient < 5 ans, et 44 % des cas étaient âgés de 5 à 14 ans. Les éclosions sont rares, mais deux éclosions localisées ont été signalées récemment. L'une a touché des étudiants d'université en Colombie-Britannique en 1997, et l'autre est survenue au Québec en 1998 chez des enfants d'âge scolaire dont la famille avait émigré récemment d'un pays où le vaccin contre les oreillons ne faisait pas partie du programme d'immunisation systématique des enfants. Il est toujours important d'effectuer une surveillance des oreillons afin d'évaluer l'efficacité de la vaccination chez les enfants et les adultes. Comme on utilise le RRO pour la vaccination contre la rougeole en vertu du calendrier recommandé actuellement qui prévoit deux doses, bon nombre d'enfants reçoivent maintenant deux doses de vaccin contre les oreillons.

## Préparations vaccinales homologuées

Le vaccin contre les oreillons est un vaccin à virus vivant atténué disponible sous forme monovalente et en association avec les vaccins contre la rougeole et la rubéole. Il est préparé à partir de la souche Jeryl Lynn de virus atténué sur culture de cellules d'embryon de poulet.

## Efficacité et immunogénicité

Une dose unique du vaccin produit une réponse immunitaire chez plus de 95 % des sujets réceptifs. Le titre des anticorps est inférieur à celui qui est induit par l'infection naturelle, mais il persiste pendant au moins 20 ans et assure une protection continue. Cependant, dans une étude canadienne, une proportion importante des sujets vaccinés étaient séronégatifs pour les anticorps anti-oreillons 5 à 6 ans après la vaccination. Il n'existe actuellement aucune donnée sur le lien entre des titres particuliers d'anticorps et la réceptivité aux oreillons, mais des éclosions ont été signalées dans des populations où la couverture vaccinale était élevée. Par suite de l'application d'un calendrier de vaccination en deux doses contre la rougeole, la rubéole et les oreillons en Finlande, on a



constaté une augmentation des titres des anticorps spécifiques contre les oreillons, une augmentation des taux de séropositivité et une diminution plus lente des titres d'anticorps.

## Indications

On recommande l'administration du vaccin vivant atténué contre les oreillons en association avec les vaccins contre la rougeole et la rubéole (RRO) à tous les enfants de  $\geq 12$  mois. Le vaccin associé devrait être utilisé même chez les sujets qui auraient déjà acquis une immunité contre l'un des composants et peut être utilisé pour immuniser les adultes réceptifs contre les oreillons.

Bien que l'administration du vaccin contre les oreillons après une exposition ne prévienne peut-être pas la maladie, elle n'est pas dommageable. Si l'exposition ne donne pas lieu à une infection, le vaccin devrait conférer une protection contre l'infection en cas d'exposition subséquente.

## Effets secondaires

La réaction la plus fréquente (environ 5 % des enfants immunisés) consiste en des malaises et de la fièvre avec ou sans éruption qui durent au maximum 3 jours et surviennent de 7 à 12 jours après l'administration du RRO. Parmi les enfants qui ont de la fièvre, 1 sur 3 000 peut avoir des convulsions fébriles associées. On peut observer à l'occasion une parotidite et des éruptions cutanées bénignes après l'administration du vaccin. De très rares cas de méningite virale sans séquelles ont été signalés.

## Contre-indications et précautions

Comme les autres vaccins vivants, le vaccin contre les oreillons ne devrait pas être administré aux femmes enceintes ni aux personnes dont les mécanismes immunitaires sont altérés par suite d'une maladie, d'un traumatisme ou d'un traitement. Il est toutefois recommandé que le vaccin contre les oreillons, sous la forme du RRO, soit administré aux enfants infectés par le VIH qui ne sont pas fortement immunodéprimés.

Le vaccin contre les oreillons ne devrait pas être administré dans les 2 semaines qui précèdent ou dans les 3 mois qui suivent l'administration d'immunoglobulines.

Selon certaines preuves concluantes, l'administration systématique des vaccins RRO à tous les enfants qui sont allergiques aux œufs ne présente aucun risque. Il a été établi que, parmi les enfants allergiques aux œufs qui recevaient le vaccin, moins de 2 sur 1 000 risquaient d'avoir une réaction anaphylactique au RRO (voir le chapitre sur le vaccin contre la rougeole pour en savoir plus).

Étant donné que le vaccin contre les oreillons contient d'infimes quantités de néomycine et de gélatine, les personnes qui ont déjà eu des réactions anaphylactiques à l'administration antérieure de néomycine ou du vaccin contre les oreillons ou qui ont une allergie documentée à la gélatine ne devraient pas recevoir le vaccin contre les oreillons.

## Références choisies

- Boulianne N, De Serres G, Ratnam S et coll. *Measles, mumps and rubella antibodies in children 5-6 years after immunization: effect of vaccine type and age at vaccination*. Vaccine 1995; 13:1611-16.
- Buxton J, Craig C, Daly P et coll. *An outbreak of mumps among young adults in Vancouver, British Columbia, associated with "rave parties"*. Can J Public Health 1999;90:160-63.
- Caplan CE. *Mumps in the era of vaccines*. Can Med Assoc J 1999;160:865-66.
- Cheek JE, Baron R, Atlas H et coll. *Mumps outbreak in a highly vaccinated school population*. Arch Pediatr Adolesc Med 1995;149:774-78.
- Davidkin I, Valle M, Julkunen I. *Persistence of anti-mumps virus antibodies after a two-dose MMR vaccination at nine-year follow-up*. Vaccine 1995;13:1617-22.
- Duclos P, Ward BJ. *Measles vaccines: a review of adverse events*. Drug Safety 1998;19:435-54.
- Griffin MR, Ray WA, Mortimer EA et coll. *Risk of seizures after measles-mumps-rubella immunization*. Pediatrics 1991;88:881-85.
- James JM, Burks AW, Robertson PK et coll. *Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs*. N Engl J Med 1995;332:1262-66.
- Miller E, Goldacre M, Pugh S et coll. *Risk of aseptic meningitis after measles, mumps and rubella vaccine in U.K. children*. Lancet 1993;341:979-82.
- Peltola H, Heinonen OP, Valle M et coll. *The elimination of indigenous measles, mumps and rubella from Finland by a 12 year two-dose vaccination program*. N Engl J Med 1994;331:1397-1402.
- West R, Roberts PM. *Measles, mumps and rubella vaccine current safety issues*. BioDrugs 1999;12(6):423-29.

## Vaccin contre le pneumocoque

Depuis la publication de la dernière édition du *Guide canadien d'immunisation*, le premier vaccin conjugué contre le pneumocoque, destiné aux enfants de < 9 ans, a été homologué au Canada. Le présent chapitre renferme l'information concernant ce vaccin et ses indications. Des renseignements additionnels peuvent être obtenus sur consultation de la déclaration du Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI) citée comme référence à la fin de ce chapitre.

### Épidémiologie

*Streptococcus pneumoniae* (pneumocoque) est la principale cause d'infections bactériennes invasives, de la pneumonie bactérienne et de l'otite moyenne aiguë (OMA) chez l'enfant. Les infections invasives sont le plus souvent observées chez les très jeunes enfants, les personnes âgées et certains groupes particuliers à haut risque comme les personnes souffrant d'asplénie fonctionnelle ou anatomique ou d'un déficit immunitaire acquis ou congénital, notamment celles atteintes du sida.

Au Canada, chez les < 5 ans, l'infection *S. pneumoniae* entraîne annuellement environ 65 cas de méningite, 700 cas de septicémie, 2 200 cas de pneumonie nécessitant une hospitalisation, 9 000 cas de pneumonie sans hospitalisation et une moyenne de 15 décès.

### Préparations vaccinales homologuées

#### Vaccin polysaccharidique

Le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque actuellement utilisé est sur le marché depuis décembre 1983. Il contient 25 µg de polysaccharides capsulaires de chacun des 23 types de pneumocoques suivants : 1, 2, 3, 4, 5, 6B, 7F, 8, 9N, 9V, 10A, 11A, 12F, 14, 15B, 17F, 18C, 19A, 19F, 20, 22F, 23F et 33F (nomenclature danoise). Environ 90 % des cas de septicémie et de méningite pneumococciques sont attribuables à ces 23 types. Le vaccin renferme les six sérotypes le plus souvent en cause dans l'infection à pneumocoque invasive pharmacorésistante. Entre 1978 et 1983, on disposait d'un vaccin qui contenait 50 µg de chacun des 14 types de pneumocoques inclus. Voici quelques-uns des vaccins offerts actuellement sur le marché canadien : Pneumovax 23® (Merck Frosst Canada & Co.), Pneumo 23® (Aventis Pasteur) et Pnu-Immune® (Wyeth Ayerst Canada Inc.). Ils contiennent tous des polysaccharides appartenant aux mêmes sérotypes.

#### Vaccin conjugué

Le premier vaccin conjugué contre le pneumocoque à être homologué au Canada pour les enfants de < 9 ans, le Prevnar® (Wyeth Ayerst Canada Inc.), se compose de polysaccharides purifiés issus d'antigènes capsulaires de sept sérotypes de *S. pneumoniae* conjugués chacun au support protéique CRM<sub>197</sub>, un mutant atoxique de la toxine diphtérique. Le vaccin est commercialisé sous forme de suspension liquide. Chaque dose de 0,5 mL de Prevnar® renferme les composants suivants : 2 µg de polysaccharides des sérotypes 4, 9V, 14, 18C, 19F et 23F et 4 µg du sérotype 6B (au total, 16 µg de polysaccharides);

environ 20  $\mu\text{g}$  de support protéique CRM<sub>197</sub> et 0,125 mg d'aluminium utilisé comme adjuvant de phosphate d'aluminium. Le vaccin ne contient ni thimérosal ni aucun autre préservatif.

## Efficacité et immunogénicité

### Vaccin polysaccharidique

Une dose unique de vaccin administrée à de jeunes adultes en santé induit une réponse immunitaire à l'égard de chacun des polysaccharides capsulaires qui le composent. Le vaccin confère une immunité spécifique à chacun des sérotypes. L'efficacité mesurée d'après la protection spécifique au sérotype contre la septicémie à pneumocoque invasive peut dépasser 80 % chez les jeunes adultes en santé (données provenant d'essais comparatifs randomisés). Chez les personnes âgées et parmi certains groupes particuliers de patients souffrant entre autres de diabète sucré, d'asplénie anatomique ou fonctionnelle, d'insuffisance cardiaque congestive ou de pneumopathie chronique (données tirées d'études cas-témoins et d'études rétrospectives de cohortes), cette efficacité varie de 50 % à 80 %. La réponse immunitaire et la protection contre la maladie sont moins satisfaisantes dans certains groupes qui courent un risque particulièrement élevé d'infection à pneumocoque, comme les patients souffrant d'insuffisance rénale et d'anémie falciforme (dépranocytose) ou qui présentent un déficit immunitaire, notamment, les personnes infectées par le VIH. La réponse immunitaire est irrégulière et insatisfaisante chez les enfants de < 2 ans. À la suite de la vaccination contre le pneumocoque, les titres d'anticorps spécifiques aux sérotypes diminuent après 5 à 10 ans, leur baisse étant plus rapide dans certains groupes que dans d'autres. On ne connaît pas précisément la durée de l'immunité.

Des analyses économiques ont révélé que le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque est une façon rentable de prévenir la morbidité et la mortalité associées aux infections invasives chez les sujets à haut risque de > 2 ans et qu'il se compare avantageusement aux autres pratiques préventives courantes.

### Vaccin conjugué

Chez les nourrissons qui ont reçu une série vaccinale primaire de trois doses, à compter de l'âge de 2 mois et à intervalle de 4 à 8 semaines, les titres d'anticorps sériques spécifiques aux sérotypes du vaccin sont de 3,4 à 20 fois plus élevés. La production d'anticorps fonctionnels est induite chez les nourrissons (selon les mesures de la phagocytose avec opsonisation et de l'avidité des anticorps) et associée à des réponses anamnétiques efficaces et rapides lors de l'administration de doses de rappel des vaccins conjugué ou polysaccharidique dans les 6 à 12 mois suivant la primovaccination. Les titres d'anticorps sériques contre certains sérotypes du vaccin conjugué sont notables après une ou deux doses, tandis qu'une troisième dose est nécessaire pour d'autres sérotypes. Après la primovaccination, la première série vaccinale (à 2, 4 et 6 mois), environ 97 % des nourrissons affichent des titres d'anticorps suffisamment élevés pour les protéger contre tous les sérotypes. Ces résultats concordent avec une protection observée de 89 % à 97 % contre l'infection invasive.

L'immunogénicité et l'innocuité des vaccins conjugués contre le pneumocoque ont été jugées satisfaisantes chez les enfants souffrant d'une anémie falciforme et chez ceux infectés par le VIH. Le vaccin confère une protection contre les OMA allant d'une baisse de 6 % des épisodes, peu importe la cause, à une diminution de 25 % des OMA d'origine pneumococcique et à une réduction de 56 % pour l'ensemble des OMA dues aux sérotypes inclus dans le vaccin. La paracentèse avec pose de drains transtympaniques a aussi chuté de 20 % avec l'utilisation du vaccin.

L'efficacité à long terme des vaccins conjugués contre le pneumocoque est mal connue, mais on a observé que la mémoire immunologique persistait 18 mois après l'administration de deux ou trois doses durant la première année de vie et jusqu'à 20 mois après une dose unique chez les enfants de 2 à 3 ans. Au Canada, le Prevnar<sup>®</sup> renferme 80 % des sérotypes les plus courants isolés dans le sang ou le liquide céphalorachidien (LCR) d'enfants, 95 % des sérotypes présentant un niveau de résistance élevé à la pénicilline et 73 % de ceux d'un niveau de résistance intermédiaire. **Il est possible que la distribution des sérotypes soit différente dans certaines collectivités ou populations telles que les enfants autochtones des communautés nordiques.**

## Indications

L'administration systématique du vaccin conjugué contre le pneumocoque est recommandée pour tous les enfants de  $\leq 23$  mois. Le vaccin est également indiqué pour ceux de 24 à 59 mois qui courent un risque plus élevé de contracter une infection pneumococcique invasive. Parmi ces enfants, on compte ceux qui souffrent d'anémie falciforme ou d'autres hémoglobinopathies à hématies falciformes, d'autres types d'asplénie fonctionnelle ou anatomique, d'une infection à VIH, les enfants immunodéprimés (p. ex., déficits immunitaires congénitaux, tumeurs malignes, traitement immunosuppresseur, transplantation d'un organe plein, utilisation de corticostéroïdes systémiques sur une longue période, syndrome néphrotique) et de problèmes de santé chroniques (p. ex., trouble cardiaque chronique et maladies pulmonaires telles que la dysplasie bronchopulmonaire, le diabète sucré ou l'écoulement de LCR). Le vaccin conjugué devrait également être envisagé pour tous les autres enfants de 24 à 59 mois, en particulier les enfants qui fréquentent la garderie et les enfants autochtones qui vivent dans des communautés isolées.

Le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque n'est pas indiqué chez les enfants de  $< 2$  ans parce qu'il est relativement inefficace et que le vaccin conjugué lui est supérieur. Les enfants de 2 à 5 ans peuvent recevoir le vaccin polysaccharidique, mais le vaccin conjugué est généralement préférable puisque la réponse immunitaire varie avec l'âge. Dans le groupe des 2 à 5 ans, le vaccin polysaccharidique peut être utilisé tant comme dose de rappel que pour étendre la protection d'autres sérotypes.

Le vaccin polysaccharidique est recommandé pour toutes les personnes de  $\geq 65$  ans. Il peut être administré en même temps que le vaccin contre l'influenza, mais à un site anatomique distinct. Les personnes dont les antécédents vaccinaux sont inconnus devraient recevoir le vaccin.

Le vaccin polysaccharidique devrait être administré à toutes les personnes de > 5 ans souffrant d'asplénie, d'une dysfonction splénique ou d'anémie falciforme qui n'ont pas déjà été immunisées contre les pneumocoques. En outre, les personnes de > 5 ans atteintes des maladies suivantes devraient recevoir le vaccin polysaccharidique : maladies cardio-respiratoires chroniques (à l'exception de l'asthme), cirrhose, alcoolisme, néphropathie chronique, syndrome néphrotique, diabète sucré, écoulement chronique de LCR, infection à VIH et d'autres affections associées à un déficit immunitaire (maladie de Hodgkin, lymphome, myélome multiple, immunosuppression liée à une greffe d'organe). Lorsque les circonstances le permettent, le vaccin conjugué peut être administré pour la dose initiale puis suivi du vaccin polysaccharidique pour fournir une protection accrue contre un plus grand nombre de sérotypes et servir de dose de rappel. Le vaccin devrait être administré aux personnes qui fument, car elles sont plus exposées.

Les anomalies immunologiques peuvent atténuer à la fois la réponse immunitaire et la protection offerte par l'un ou l'autre des vaccins. Dans la mesure du possible, le vaccin doit être administré au moins 10 à 14 jours avant une splénectomie ou l'instauration d'un traitement immunosuppresseur et au cours des premiers stades de l'infection à VIH. Comme l'efficacité du vaccin est variable dans certains groupes, les personnes les plus exposées (et les membres de leur famille) devraient recevoir des conseils au sujet du risque de septicémie pneumococcique fulminante, même si elles ont déjà été vaccinées. Chez ces patients à haut risque, certaines autorités recommandent une prophylaxie antimicrobienne continue.

## Calendrier et posologie

La dose du vaccin polysaccharidique, comme celle du vaccin conjugué, est de 0,5 mL pour tous les groupes d'âge.

Pour le vaccin conjugué, le calendrier recommandé dans le cas des nourrissons est de quatre doses administrées à l'âge de 2, 4 et 6 mois et entre 12 et 15 mois. Les enfants de ≤ 6 mois devraient recevoir les trois premières doses à intervalle d'environ 2 mois (de 6 à 8 semaines) suivies d'une dernière dose entre 12 et 15 mois. La première dose ne devrait pas être administrée avant l'âge de 6 semaines. Les nourrissons de très petit poids à la naissance (poids inférieur à 1 500 grammes) devraient recevoir une première dose 6 à 8 semaines après leur naissance, peu importe leur âge gestationnel. Les enfants de 7 à 11 mois qui n'ont jamais été vaccinés contre le pneumocoque devraient recevoir deux doses à un intervalle d'au moins 6 à 8 semaines, suivi d'une troisième dose entre 12 et 15 mois ou au moins 6 à 8 semaines suivant l'administration de la deuxième dose. Les enfants de 12 à 23 mois qui n'ont pas été vaccinés auparavant devraient recevoir deux doses, à au moins 6 à 8 semaines d'intervalle. Dès que l'enfant atteint 24 mois, une seule dose suffit.

Idéalement, lorsque l'administration du vaccin conjugué précède celle du vaccin polysaccharidique, il faut laisser s'écouler au moins 8 semaines avant d'administrer ce dernier vaccin. L'intervalle minimal acceptable est de 4 semaines.

## Calendrier sommaire pour le vaccin conjugué contre le pneumocoque chez les enfants non immunisés

Âge lors de la première dose	Série vaccinale primaire	Dose de rappel*
2 à 6 mois	3 doses, 6 à 8 semaines d'intervalle	1 dose entre 12 et 15 mois
7 à 11 mois	2 doses, 6 à 8 semaines d'intervalle	1 dose entre 12 et 15 mois
12 à 23 mois	2 doses, 6 à 8 semaines d'intervalle	
24 à 59 mois Enfants en bonne santé Enfants souffrant d'anémie falciforme, d'asplénie, d'une infection à VIH, d'une affection chronique ou d'un déficit immunitaire	1 dose 2 doses à intervalle de 8 semaines	
* La dose de rappel doit être administrée au moins 6 à 8 semaines après la dernière dose de la série vaccinale primaire.		

### Voie d'administration

Le vaccin polysaccharidique peut être administré par voie intramusculaire ou sous-cutanée. Le vaccin conjugué n'est injecté que par voie intramusculaire.

### Doses de rappel et revaccination

Les résultats d'études sérologiques et d'études cas-témoins indiquent que l'immunité conférée par le vaccin polysaccharidique diminue avec le temps. Quant aux données concernant la durée de la protection induite par l'injection du vaccin conjugué pendant la première année de vie, elles ne sont pas encore disponibles. À l'heure actuelle, la revaccination systématique n'est pas recommandée, mais elle devrait être envisagée chez les personnes de tout âge à risque élevé d'infections invasives, qui sont énumérées plus loin. Au chapitre de la revaccination, l'expérience est encore limitée et on ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité relative d'une deuxième dose.

Parmi les personnes pour lesquelles il faudrait envisager la revaccination, on compte celles qui présentent une asplénie anatomique ou fonctionnelle ou une anémie falciforme, une cirrhose, une néphropathie chronique ou un syndrome néphrotique, une infection à VIH et un déficit immunitaire associé à une maladie ou à un traitement. Une seule revaccination est recommandée : après 5 ans, chez les personnes de > 10 ans; après 3 ans, chez celles de ≤ 10 ans. Aux fins de la revaccination, on peut utiliser soit le vaccin conjugué, soit le vaccin polysaccharidique. L'utilité de toute dose subséquente reste à déterminer.

## Tests sérologiques

Les tests sérologiques avant et après la vaccination ne sont pas recommandés.

## Conditions d'entreposage

Les vaccins conjugué et polysaccharidique doivent être réfrigérés à des températures situées entre 2 °C et 8 °C (36 °F à 46 °F), tel qu'indiqué sur la notice du fabricant. Ils ne doivent pas être congelés.

## Administration simultanée d'autres vaccins

D'après l'opinion d'experts, s'il y a lieu ou si c'est opportun, le Prevnar<sup>®</sup> peut être administré sans danger avec Pentacel<sup>MC</sup> ou Quadracel<sup>MC</sup> ou avec les vaccins contre l'hépatite B, la rougeole ou la rubéole lors d'une même consultation, en utilisant un site anatomique et du matériel d'injection distincts pour chaque vaccin. Les vaccins polysaccharidiques peuvent être administrés en même temps que le vaccin contre l'influenza, le vaccin conjugué contre Hib ou les vaccins contre le méningocoque, un site anatomique et du matériel d'injection distincts devant toujours être utilisés pour chacun.

## Effets secondaires

### Vaccin polysaccharidique

Les effets secondaires provoqués par le vaccin sont habituellement bénins. On observe assez souvent une sensibilité et un érythème au point d'injection et parfois, une fièvre. Des études portant sur des sujets immunocompétents ont montré que la revaccination, moins de 2 ans après la dose initiale, faisait augmenter le nombre de réactions locales et généralisées. Des réactions localisées de type phénomène d'Arthus ont été observées dans de rares cas, mais elles peuvent être graves. Lorsqu'on procède à la revaccination après une période de 3 ans ou plus, le taux d'effets secondaires est similaire à celui résultant d'une première dose.

### Vaccin conjugué

Les vaccins conjugués contre le pneumocoque sont généralement bien tolérés lorsqu'ils sont administrés simultanément à d'autres vaccins donnés durant l'enfance. La fièvre a été signalée plus souvent chez les enfants primovaccinés lorsque la série vaccinale incluait le vaccin conjugué contre le pneumocoque. Peu d'effets secondaires graves ont été signalés. Chez les enfants qui reçoivent une injection additionnelle, on observe parfois, des rougeurs, un œdème et une sensibilité au point d'injection. Or, rien ne prouve que la gravité ou la fréquence de ces réactions augmente lorsque des doses subséquentes du vaccin sont ajoutées à la série primaire ou lorsque des doses de rappel sont administrées.



## Contre-indications et précautions

Une réaction anaphylactique à un vaccin conjugué ou polysaccharidique contre le pneumocoque est une contre-indication de toute revaccination au moyen de ce produit. Par contre, l'administration de l'un ou l'autre de ces vaccins n'est pas contre-indiquée chez les femmes enceintes ou allaitantes.

## Autres considérations : stratégies pour améliorer l'utilisation du vaccin

La vaccination est un moyen sûr et efficace de prévenir l'infection pneumococcique invasive parmi les individus appartenant à des groupes qui courent un risque accru de souffrir d'une maladie grave, voire d'en mourir. Elle permet de résoudre le problème que soulève l'émergence de maladies causées par des souches pneumococciques anti-biorésistantes. Des sondages récents ont toutefois révélé que moins de 5 % de la population (personnes de > 2 ans) à haut risque était vaccinée. Plusieurs provinces ont lancé un programme visant à rendre le vaccin contre le pneumocoque plus accessible aux populations cibles.

Voici quelques stratégies recommandées pour l'administration du vaccin pneumococcique chez les personnes qui courent un risque accru de maladie invasive :

- Veiller à ce que toutes les personnes qui reçoivent le vaccin contre l'influenza se fassent également vacciner contre le pneumocoque, s'il y a lieu. Les vaccinateurs devraient avoir les deux vaccins disponibles pour faciliter leur administration simultanée.
- Établir des consignes prévoyant, lorsque c'est indiqué, l'administration du vaccin contre le pneumocoque aux résidents au moment de leur admission dans des établissements de soins de longue durée.
- Établir des consignes dans les hôpitaux afin que les personnes faisant partie des groupes à haut risque reçoivent le vaccin contre le pneumocoque au moment de leur congé ou lorsqu'elles se présentent en consultation externe.
- Administrer le vaccin contre le pneumocoque aux adultes à risque dans les centres de jour et les centres communautaires.
- Promouvoir conjointement les programmes de vaccination contre l'influenza et le pneumocoque tant auprès des consommateurs que des vaccinateurs.

## Références choisies

American Academy of Pediatrics. *Policy statement: recommendations for the prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate vaccine (Prevnar), pneumococcal polysaccharide vaccine, and antibiotic prophylaxis*. Pediatrics 2000;106:362-66.

American Academy of Pediatrics. *Technical report: prevention of pneumococcal infections, including the use of pneumococcal conjugate and polysaccharide vaccines and antibiotic prophylaxis*. Pediatrics 2000;106:367-76.

- Black S, Shinefield H, Fireman B et coll. *Efficacy, safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal conjugate vaccine in children*. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:87-95.
- Butler JC, Breiman RF, Campbell JF et coll. *Pneumococcal polysaccharide vaccine efficacy: an evaluation of current recommendations*. *JAMA* 1993; 270:1826-31.
- Comité consultatif national de l'immunisation (CCNI). *Déclaration sur l'utilisation recommandée du vaccin conjugué contre le pneumocoque*. *RMTC* 2002;28(ACS-2):1-32.
- Eskola J, Anttila M. *Pneumococcal conjugate vaccines*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:543-51.
- Eskola J, Kilpi T, Palmu A et coll. *Efficacy of a pneumococcal conjugate vaccine against acute otitis media*. *N Engl J Med* 2001;344:403-09.
- Fedson DS. *Clinical practice and public policy for influenza and pneumococcal vaccination of the elderly*. *Clin Geriatr Med* 1992;8:183-99.
- Fine MJ, Smith MA, Carson CA et coll. *Efficacy of pneumococcal vaccination in adults: a meta-analysis of randomized clinical trials*. *Arch Intern Med* 1994;154:2666-77.
- Fine MF, Smith MA, Carson CA et coll. *Prognosis and outcome of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis*. *JAMA* 1996;275:134-41.
- Gable CB, Holzer SS, Engelhart L et coll. *Pneumococcal vaccine: efficacy and associated cost savings*. *JAMA* 1990;264:2910-15.
- Marrie TJ, Durant H, Yates L. *Community-acquired pneumonia requiring hospitalization: 5-year prospective study*. *Rev Infect Dis* 1989;11:586-99.
- Rodriguez R. *Safety of pneumococcal revaccination*. *J Gen Intern Med* 1995;10:511-2.
- Scheifele D, Halperin S, Pelletier L et coll. *Invasive pneumococcal infection in Canadian children 1991-1998: implications for new vaccination strategies*. *Clin Infect Dis* 2000;31:58-64.
- Shapiro ED, Berg AT, Austrian R et coll. *The protective efficacy of polyvalent pneumococcal polysaccharide vaccine*. *N Engl J Med* 1991;325:1453-60.
- Shinefield HR, Black S, Ray P et coll. *Safety and immunogenicity of heptavalent pneumococcal CRM197 conjugate vaccine in infants and toddlers*. *Pediatr Infect Dis J* 1999;18:757-63.
- Snow R, Babish JD, McBean AM. *Is there any connection between a second pneumonia shot and hospitalization among Medicare beneficiaries?* *Public Health Rep* 1995;110:720-25.

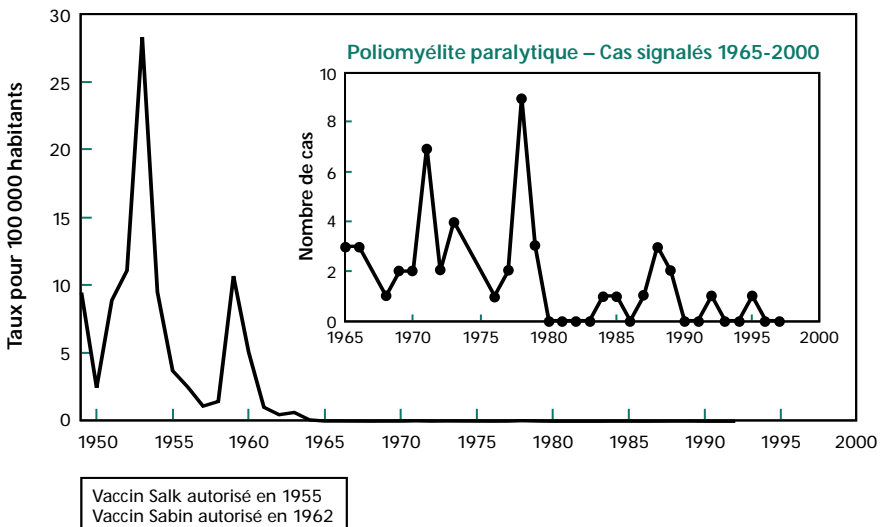
## Vaccin contre la poliomyélite

La poliomyélite est une maladie qui peut entraîner une paralysie irréversible chez une certaine proportion des sujets infectés. Très contagieuse, elle est causée par trois types de poliovirus. Cet entérovirus est extrêmement stable et peut demeurer viable dans l'environnement pendant de longues périodes. La dernière épidémie majeure au Canada est survenue en 1959, et l'on a alors dénombré 1 887 cas de la forme paralytique de la maladie. La maladie due au virus indigène a été éliminée après l'introduction des vaccins inactivés contre le poliovirus (VPTI) au Canada en 1955 et du vaccin trivalent oral (VPTO) en 1962 (voir la figure).

En 1994, l'Organisation panaméricaine de la santé a certifié que le Canada était exempt de poliomyélite. Pour satisfaire à une des conditions de certification, le Canada a établi un système de surveillance de la paralysie flasque aiguë. Le programme IMPACT (Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins) et le Programme canadien de surveillance pédiatrique, administrés par la Société canadienne de pédiatrie, permettent d'effectuer une surveillance active et continue des cas de paralysie flasque aiguë. Le Groupe de travail sur l'éradication de la poliomyélite au Canada examine les données de cette surveillance ainsi que les autres données recueillies par Santé Canada afin de garder le Canada exempt de poliomyélite.

En 1985, l'Organisation panaméricaine de la santé adoptait l'objectif d'éliminer la poliomyélite de son territoire, et cet objectif a été atteint en septembre 1995. L'OMS a adopté un objectif semblable d'élimination mondiale d'ici l'an 2000, objectif dont l'atteinte a été, par la suite, reportée à l'an 2005.

### Poliomyélite paralytique – Cas signalés, Canada, 1949-2000



## Épidémiologie

La dernière éclosion importante est survenue en 1978-1979; 11 cas de maladie paralytique ont alors été signalés dans des groupes religieux en Ontario, en Alberta et en Colombie-Britannique parmi les contacts non immunisés de cas importés. En 1993, 22 cas asymptomatiques d'infection due à un poliovirus sauvage importé ont été documentés dans le même groupe religieux en Alberta. De plus, un autre cas d'importation d'un poliovirus sauvage a été démontré chez un enfant asymptomatique en Ontario en 1996. Dans aucun cas, le virus ne s'est répandu en dehors des groupes non immunisés, vraisemblablement en raison du niveau élevé d'immunité dans le reste de la population.

Depuis 1980, 12 cas de poliomyélite paralytique ont été signalés au Canada; dans 11 de ces cas, il a été établi qu'il s'agissait de poliomyélite paralytique associée à la vaccination (PPAV). Depuis 1987, tous les cas suspects de poliomyélite paralytique ont été examinés par un sous-comité du CCNI ou, depuis 1994, par le Groupe de travail national sur l'éradication de la poliomyélite. Le dernier cas signalé à avoir été causé par un poliovirus sauvage est survenu en 1988, et l'on a établi qu'il était dû à une souche importée du sous-continent indien. Sur les 11 autres cas, trois ont été classés comme des cas «confirmés» associés à la vaccination chez des contacts, cinq autres comme des cas «possibles» associés à la vaccination chez des contacts, et un autre comme un cas «confirmé» associé à la vaccination chez un vacciné; les deux autres cas n'ont pas été examinés mais sont survenus chez des contacts connus d'enfants qui avaient reçu le VPTO. Le dernier cas de PPAV s'est produit en 1995.

## Préparations vaccinales homologuées

Le vaccin inactivé (VPTI) et le vaccin oral à virus vivant (VPTO) contre la poliomyélite sont tous deux homologués au Canada. Cependant, seul le VPTI est recommandé pour la vaccination systématique au Canada étant donné que, depuis 10 ans, tous les cas ou tous les cas suspects de poliomyélite ont été reliés au VPTO et qu'aucun cas dû à un poliovirus sauvage importé n'a été observé au pays, sauf chez des personnes qui refusent de se faire vacciner. C'est la raison pour laquelle le VPTO ne sera pas traité en profondeur dans ce chapitre.

Il existe deux préparations de VPTI, l'une est produite sur des cellules Vero et l'autre sur des cellules diploïdes humaines (MRC-5). Les deux produits sont inactivés au formol, sont plus actifs et beaucoup plus immunogènes que le VPTI original. Ils contiennent tous deux les trois types de poliovirus sauvages. La streptomycine, la polymyxine B et la néomycine sont parfois ajoutées comme agents de conservation. Il existe un vaccin contre la poliomyélite de même que des vaccins associant les anatoxines diphtérique et tétanique et/ou le vaccin anticoquelucheux acellulaire (DcaT-VPTI, dT-VPTI).

## Efficacité et immunogénicité

Le VPTI permet d'obtenir une immunité aux trois types de poliovirus chez plus de 90 % des personnes après deux doses de vaccin administrées à au moins 6 semaines

d'intervalle et chez près de 100 % des vaccinés après une dose de rappel donnée 6 à 12 mois plus tard. La réponse immunitaire obtenue chez les enfants vaccinés avec le VPTI réduit le degré et la durée de l'excrétion pharyngée et fécale du poliovirus après l'administration du VPTO comparativement à ce qui est observé chez les enfants non vaccinés. Il reste que le VPTI produit une immunité muqueuse inférieure à celle qui est conférée par le VPTO.

## Indications

### Nourrissons et enfants

Afin d'éviter le risque de PPAV, on recommande l'usage exclusif du VPTI au Canada. L'usage exclusif du VPTO ou l'usage séquentiel du VPTI suivi du VPTO offre un degré de protection acceptable, mais ces deux approches entraînent un risque de PPAV chez les vaccinés ou leurs contacts et n'offrent pas une plus grande protection aux vaccinés.

### Adultes

L'immunisation systématique contre la poliomyélite des adultes vivant au Canada n'est pas considérée comme nécessaire. La plupart des adultes sont déjà immunisés et leur risque d'être exposés à un poliovirus sauvage dans les Amériques est négligeable.

La primovaccination contre la poliomyélite est uniquement recommandée pour les adultes non vaccinés qui courent un plus grand risque d'être exposés au poliovirus. Ces personnes à risque englobent :

- les personnes qui voyagent dans certaines régions de pays où la poliomyélite est épidémique ou endémique;
- les travailleurs de laboratoire qui sont appelés à manipuler des spécimens potentiellement infectés par des poliovirus;
- les travailleurs de la santé qui ont des contacts étroits avec des personnes qui pourraient excréter des souches sauvages ou vaccinales de poliovirus;
- les parents ou les travailleurs de garderies non vaccinés qui prennent soin des enfants dans les pays où l'on utilise le VPTO.

## Calendrier et posologie

### Enfants

On recommande deux doses de VPTI à 4 à 8 semaines d'intervalle, suivies d'une dose de rappel de 6 à 12 mois plus tard. Lorsque le vaccin est associé au DCT (ou au DCaT), il est acceptable de donner des doses supplémentaires de VPTI 4 à 8 semaines après la deuxième dose et 4 à 6 ans après la troisième dose pour des raisons de commodité. Cependant, deux doses de VPTI et une dose de rappel sont considérées comme une série primaire complète.

Les enfants qui ont débuté leur série vaccinale dans un pays où l'on utilise le VPTO peuvent poursuivre la série avec le VPTI. Il n'est pas nécessaire de reprendre la série à partir du début. Inversement, les enfants qui ont commencé leur série vaccinale avec le VPTI et qui ont déménagé dans une zone où l'on utilise le VPTO peuvent recevoir les doses nécessaires de VPTO pour compléter leur série.

## Adultes

Pour les adultes non vaccinés à risque accru, on recommande la primovaccination avec le VPTI à raison de deux doses administrées à 4 à 8 semaines d'intervalle suivies d'une dose supplémentaire 6 mois à 1 an plus tard. Des considérations supplémentaires s'appliquent aux :

- *voyageurs* : ceux dont le départ est prévu dans un délai de < 4 semaines devraient recevoir une dose unique de VPTI et les autres doses plus tard, selon les intervalles recommandés;
- *parents/travailleurs pédiatriques non vaccinés* : dans les rares cas où des nourrissons reçoivent le VPTO, il existe un très faible risque de paralysie associée au vaccin chez les parents non vaccinés ou les autres contacts de l'entourage immédiat des nourrissons. Il n'est habituellement pas faisable (ou réalisable) de protéger complètement ces personnes avec le VPTI avant que le nourrisson soit vacciné, et il est possible de réduire le risque en leur donnant une dose de VPTI en même temps qu'on administre la première dose de vaccin au nourrisson. Il faudra prendre les dispositions nécessaires pour que les adultes reçoivent une immunisation primaire complète.

Les adultes incomplètement immunisés qui n'ont pas reçu la série primaire complète du vaccin VPTI ou VPTO devraient recevoir les doses restantes sous forme de VPTI, indépendamment de l'intervalle écoulé depuis la dernière dose.

## Voie d'administration

Le VPTI est injecté par voie sous-cutanée selon la dose indiquée sur la notice du fabricant. Les vaccins associés doivent être administrés par voie intramusculaire en raison de la présence des anatoxines diphtérique et tétanique adsorbées.

## Doses de rappel et revaccination

Il n'a pas été démontré qu'il était nécessaire d'administrer des doses de rappel du vaccin contre la poliomyélite aux adultes complètement vaccinés. Dans le cas des personnes qui pourraient courir un risque considérablement accru d'exposition (p. ex., les militaires, les travailleurs des camps de réfugiés dans des régions endémiques, les personnes qui voyagent dans des régions où sévissent des épidémies), une seule dose de rappel de VPTI (ou de VPTO) pourrait être envisagée. Cependant, des doses de rappel ne sont habituellement pas nécessaires, ni systématiquement recommandées pour les voyageurs.

## Lutte contre les éclosions

Si la transmission de la poliomyélite paralytique due à un poliovirus sauvage se produit dans une communauté, il faudrait administrer le VPTO à toutes les personnes (y compris les nourrissons) qui n'ont pas été complètement immunisées ou dont le statut immunitaire est incertain. On recommande le VPTO parce qu'il arrête la transmission en entrant en concurrence avec le virus sauvage dans l'intestin. De même, l'immunité locale (de l'intestin) conférée par le VPTO est plus élevée que celle conférée par le VPTI et risque donc davantage d'arrêter l'infection asymptomatique et la transmission. Par conséquent, le VPTI ne doit pas être utilisé pour circonscrire les éclosions de poliomyélite lorsque le VPTO est disponible.

## Effets secondaires

Les effets secondaires du vaccin VPTI actuellement sur le marché se limitent à des réactions locales mineures. Comme pour tous les vaccins, de rares cas d'anaphylaxie ont été signalés.

Le VPTO peut entraîner une maladie paralytique chez les vaccinés ou les contacts partiellement immunisés dans une proportion de un cas sur un million de doses administrées. Les personnes qui voyagent ou qui travaillent à l'étranger et dont les enfants pourraient recevoir le VPTO doivent être informées de ce risque.

## Contre-indications et précautions

Le VPTI ne doit pas être donné aux personnes qui ont eu une réaction anaphylactique à une dose antérieure de VPTI, à la streptomycine, à la polymyxine B ou à la néomycine.

Le VPTI peut être administré sans danger aux personnes qui présentent un déficit immunitaire ou à celles qui auront des contacts étroits à la maison ou ailleurs avec ces personnes. La protection conférée par le vaccin pourrait ne pas être optimale chez les personnes immunodéprimées.

Le VPTI n'est pas contre-indiqué durant la grossesse mais il faudrait, dans la mesure du possible, attendre la fin du premier trimestre avant de l'administrer pour réduire au minimum tout risque théorique. S'il y a un risque imminent d'exposition, il faut administrer le VPTI, qui est toujours le vaccin de choix, sauf dans le cadre de la lutte contre les éclosions.

## Références choisies

- American Academy of Pediatrics. *Poliomyelitis prevention: recommendations for use of inactivated poliovirus vaccine and live oral poliovirus vaccine*. Pediatrics 1997;99:300-5.
- CDC. *Poliomyelitis prevention in the United States: updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 2000;49(N° RR-5).
- Cochi SL, Hull HF, Sutter RW et coll. *Commentary: the unfolding story of global poliomyelitis eradication*. J Infect Dis 1997;175(Suppl 1):S1-3.

- Duclos P. *Paralytic poliomyelitis eradication: when success and forgetting may mean danger.* Can J Infect Dis 1992;3:142-3.
- Hull HF, Birmingham ME, Melgaard B et coll. *Progress toward global polio eradication.* J Infect Dis 1997;175(Suppl 1);S4-9.
- Kimpen JLL, Ogra PL. *Poliovirus vaccines: a continuing challenge.* Pediatr Clin N Am 1990;37:627-47.
- Melnick JL. *Poliomyelitis: eradication in sight.* Epidemiol Infect 1992;108:1-18.
- Modlin JF, Halsey NA, Thomas ML et coll. *Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated oral poliovirus vaccine immunization schedules.* J Infect Dis 1997;175(Suppl 1):S228-34.
- Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines.* 3<sup>e</sup> édition. Philadelphie : W.B. Saunders Company, 1999.
- Sabin AB. *My last will and testament on rapid elimination and ultimate global eradication of poliomyelitis and measles.* Pediatrics 1992;90:162-9.
- Strebel PM, Sutter RW, Cochi SL et coll. *Epidemiology of poliomyelitis in the United States one decade after the last reported case of indigenous wild-virus associated disease.* Clin Infect Dis 1992;14:568-79.
- Vidor E, Meschievitz C, Plotkin S. *Fifteen years of experience with Vero-produced enhanced potency inactivated poliovirus vaccine.* Pediatr Infect Dis J 1997;16:312-22.
- Wright PF, Kim-Farley RJ, de Quadros CA et coll. *Strategies for the global eradication of poliomyelitis by the year 2000.* N Engl J Med 1991;325:1774-9.



## Vaccin contre la rage

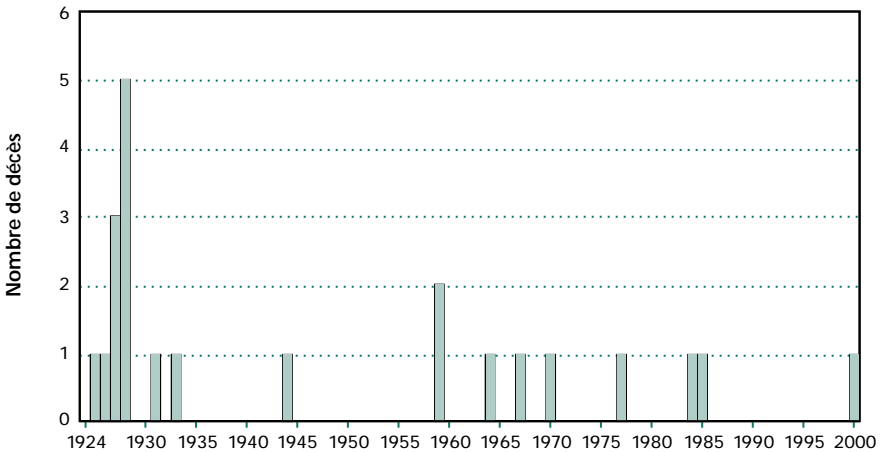
En septembre 2000, au Québec, un jeune garçon est décédé de la rage. Il s'agissait là du premier cas de rage humaine au Canada depuis 1985. La source la plus probable de l'infection chez ce garçon était une exposition non décelée à une chauve-souris, quelques semaines avant la survenue des symptômes. En fait, au cours des dernières années, l'incidence de la rage attribuable aux chauves-souris a augmenté partout au pays; quatre des cinq derniers cas de rage humaine déclarés au Canada étaient attribuables à une exposition à des chauves-souris.

La rage est une maladie due à un virus neurotrope qui se présente sous deux formes cliniques et qui est presque toujours mortelle. Une fois le sujet infecté, la période d'incubation du virus est habituellement de 20 à 60 jours; ce délai peut toutefois varier de quelques jours à quelques années. La forme la plus commune, la rage agitée (furieuse), se caractérise par des symptômes typiques d'hydrophobie ou d'aérophobie, qui évolue rapidement vers une encéphalite et le décès. Quant à la forme paralytique, elle se caractérise par une paralysie flasque progressive qui évolue plus lentement.

## Épidémiologie

Le virus de la rage peut infecter tous les mammifères. En Amérique du Nord, on le retrouve surtout chez certaines espèces carnivores sauvages, qui le transmettent au bétail et aux animaux de compagnie. Ces dernières années, au Canada, le nombre de cas de rage animale n'a pas cessé d'augmenter. Partout au pays, il subsiste des différences régionales dans la prévalence de la rage animale et, dans chaque région, les espèces précises infectées varient au fil des ans.

Rage – Nombre de décès, Canada, 1924-2000



Au Canada, c'est de l'Ontario et du Manitoba que proviennent la majorité des cas déclarés de rage animale, et les animaux les plus souvent infectés sont les chauves-souris, les mouffettes et les renards. Des cas de rage chez les chauves-souris sont observés dans toutes les régions du Canada, à l'exception de Terre-Neuve-et-Labrador, du Nunavut et des Territoires du Nord-Ouest; il s'agit là de l'unique souche du virus isolée au cours des dernières années en Colombie-Britannique, en Alberta et en Nouvelle-Écosse. En Saskatchewan, au Manitoba et en Ontario, c'est chez les mouffettes que l'on recense le plus de cas de rage, même si depuis 1999, l'Ontario a connu une hausse constante des cas de rage chez les renards et les rats laveurs. Au Québec, le nombre de renards atteints de rage a également augmenté. Dans les Territoires du Nord-Ouest et du Nunavut, ce sont surtout les renards et les chiens qui sont touchés. On a signalé des cas sporadiques de rage au Nouveau-Brunswick et en Nouvelle-Écosse et, récemment, des éclosions de la maladie chez les renards ont été signalées à Terre-Neuve-et-Labrador. Le virus peut se propager aux espèces animales domestiques, telles que les chevaux et les bovins.

Depuis 1980, 58 % de tous les cas de rage humaine déclarés aux États-Unis sont attribuables à l'exposition aux chauves-souris et il semble y avoir de plus en plus de cas. L'augmentation de l'incidence de la rage est en partie due au fait qu'il est difficile de reconnaître la petite blessure laissée par la morsure d'une chauve-souris et, par conséquent, la nécessité d'administrer une prophylaxie post-exposition. Toutefois, dans certains cas, on pense que la transmission de l'infection est due à une exposition des muqueuses à des aérosols chargés du virus.

Bien que les chiens et les chats domestiques représentent moins de 10 % des cas de rage animale au Canada, leurs morsures sont responsables de la grande majorité des expositions présumées à la rage chez les humains et sont donc à l'origine de la plupart des prophylaxies post-exposition contre la rage.

Depuis qu'on a commencé à enregistrer les cas de rage en 1925, cette maladie a causé la mort de 22 personnes au Canada; on n'a recensé aucun cas de rage humaine de 1985 à septembre 2000. Entre 30 000 et 50 000 décès dans le monde sont attribués, chaque année, à la rage. La morsure d'un animal atteint de la rage ne cause pas nécessairement une maladie, mais la décision de traiter une personne qui peut avoir été exposée au virus de la rage doit être prise rapidement et de façon judicieuse, car tout délai dans l'administration de la prophylaxie post-exposition réduit son efficacité. Comme il est impossible de distinguer quelles personnes exposées développeront la rage si elles ne sont pas traitées et que l'infection est presque toujours mortelle, il est primordial d'administrer une prophylaxie dans chaque cas d'exposition à des animaux atteints de la rage ou susceptibles de l'être. Entre 1 000 et 1 500 personnes au Canada reçoivent chaque année un tel traitement en post-exposition.

## Préparations vaccinales homologuées

Deux vaccins contre la rage chez les humains sont homologués au Canada : Imovax<sup>®</sup> rage et Vaccin contre la rage inactivé (produit sur cellules diploïdes) desséché. Imovax<sup>®</sup> est le seul disponible présentement (Aventis Pasteur) et il peut être utilisé pour la

prophylaxie pré-exposition ou post-exposition. Les deux vaccins sont préparés à partir de virus cultivés sur cellules diploïdes humaines, concentrés par ultrafiltration, puis inactivés par de la bêta-propiolactone.

On compte également deux préparations d'immunoglobulines humaines contre la rage (RIG) homologuées au Canada pour l'immunisation passive (voir la page 267). Les RIG sont concentrées par fractionnement à l'éthanol froid à partir de plasma de donneurs hyperimmunisés et sont soumises, en cours de préparation, à des procédés multiples de clairance virale. Les RIG sont vendues à des concentrations normalisées de 150 UI par mL.

## Conduite en pré-exposition

La vaccination pré-exposition contre la rage est facultative et devrait être proposée aux sujets qui risquent le plus d'être exposés à des animaux enrégés, comme certains employés de laboratoire, les vétérinaires, les agents de protection de la faune et de contrôle des animaux domestiques, les spéléologues, ainsi que les chasseurs et les trappeurs habitant des régions à haut risque, telles que le grand nord. Les voyageurs qui se rendent dans des régions endémiques où il est peu probable qu'ils aient accès à des mesures post-exposition sûres et adéquates devraient envisager de se faire vacciner contre la rage avant de partir en voyage. De même, on considère que les enfants qui sont trop jeunes pour comprendre la nécessité d'éviter le contact avec les animaux ou de signaler un contact traumatique avec ces derniers courent un plus grand risque d'être exposés à un animal enrégé, aussi la vaccination pré-exposition devrait-elle leur être proposée lorsqu'ils se rendent dans des régions endémiques (voir la page 282).

## Conduite en post-exposition

Le vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines (VCDH) combiné aux RIG et au traitement local est très efficace pour prévenir la rage chez les sujets exposés. Aucun échec pour le VCDH administré après une exposition n'a été signalé au Canada et aux États-Unis. Les quelques échecs déclarés ailleurs ont été attribués à l'administration tardive du traitement, à des plaies mal désinfectées, à des méthodes de vaccination discutables ou à l'omission de l'immunisation passive. En outre, les réponses aux vaccins reçus dans d'autres pays sont plus difficiles à prévoir.

À moins d'avoir l'assurance que la rage est absente dans la population animale, on doit envisager une prophylaxie dans tous les cas d'exposition possible au virus de la rage. On devrait consulter des responsables locaux de la santé publique chaque fois qu'on évalue un cas. S'il n'y a pas eu d'exposition du type décrit plus loin, un traitement post-exposition n'est pas indiqué.

### 1. Espèces animales

Au Canada, les animaux les plus fréquemment infectés par la rage sont les carnivores terrestres sauvages (ratons laveurs, renards et mouffettes), les bovins, les chauves-souris et les chiens et chats sauvages. Comme la distribution de la rage animale et des espèces

atteintes varie considérablement au Canada (selon la région et au cours du temps), il est important de consulter le médecin hygiéniste local ou le vétérinaire du gouvernement en cas de possible exposition. L'exposition des humains au bétail se limite habituellement à une contamination par la salive, mais on a rapporté quelques morsures par des chevaux ou des porcs. Le risque d'infection par du bétail enragé est faible. Les écureuils, les hamsters, les cochons d'Inde, les gerbilles, les suisses, les rats, les souris et autres rongeurs, les lapins et les lièvres ne sont que rarement infectés par la rage et n'ont pas causé, que l'on sache, de rage humaine en Amérique du Nord. Il faudrait envisager une prophylaxie post-exposition uniquement si l'animal avait un comportement très inhabituel.

La symptomatologie de la rage et les périodes d'incubation varient selon les espèces. Ce n'est que chez les chiens, les chats et les furets domestiques qu'on a établi la durée de la période d'excrétion du virus dans la salive avant l'apparition des symptômes afin de déterminer l'exposition à la rage. Chez ces animaux, il ne s'écoule pas plus de 10 jours entre l'excrétion du virus et l'apparition des symptômes. On ignore toujours si les animaux sauvages infectés par le virus de la rage peuvent être des porteurs asymptomatiques.

## 2. Type d'exposition

La rage se transmet par inoculation du virus dans les tissus, le plus souvent, à la suite de morsures, mais elle peut aussi se transmettre lorsque des coupures ou des blessures sont contaminées par le virus présent dans la salive ou dans les tissus infectés. Il est rare que le virus se transmette par inhalation ou par greffe de cornée infectée. Il y a donc deux grandes catégories d'exposition qui justifient une prophylaxie post-exposition :

**Exposition liée à une morsure :** Elle désigne toute pénétration de la peau par les dents. Les morsures infligées par la plupart des animaux sont très apparentes. Cependant, une personne qui se fait mordre par une chauve-souris dans son sommeil ne s'en aperçoit pas nécessairement, et la morsure ne laisse pas toujours de marque visible sur sa peau. Il faudrait donc administrer une prophylaxie post-exposition aux personnes qui ont dormi sans surveillance dans une pièce où une chauve-souris est découverte ou si on ne peut raisonnablement exclure le risque d'une morsure (p. ex., si une chauve-souris est trouvée près d'une personne atteinte d'un trouble cognitif).

**Exposition non liée à une morsure :** Cette catégorie englobe la contamination d'égratignures, d'éraflures et de coupures de la peau ou des muqueuses par la salive ou un autre matériel risquant d'être infecté comme le tissu cérébral d'un animal atteint de la rage. Le contact avec la fourrure d'un animal enragé, la manipulation du sang, de l'urine ou des excréments d'un tel animal ou le fait d'être arrosé par une mouffette ne constituent pas une exposition et ne requièrent pas un traitement prophylactique. Il est justifié et recommandé d'administrer une prophylaxie post-exposition dans de rares cas d'exposition non liée à une morsure, par exemple, l'inhalation d'aérosols porteurs du virus par des spéléologues explorant des cavernes infestées de chauves-souris infectées par la rage ou par des techniciens de laboratoire homogénéisant des tissus infectés par le virus de la rage; cependant, l'efficacité de cette prophylaxie n'a pas été établie.

Des lignes directrices strictes au sujet des dons d'organes ont éliminé le risque de transmission du virus de la rage par voie iatrogène.

Les expositions par morsures subies par des personnes qui prodiguent des soins à des humains atteints de la rage pourraient, en principe, être une source de transmission de l'infection. Il n'y a pas de cas documentés de rage contractée de cette façon, mais il faudrait envisager une prophylaxie post-exposition dans ces cas.

### 3. Enquêtes

Chaque exposition possible, nécessite une enquête approfondie. On doit évaluer le degré de risque associé à l'espèce animale impliquée, et, dans une région où la prévalence est faible, comme au Canada, le comportement de l'animal domestique en cause. Un animal qui attaque sans provocation risque davantage de souffrir de la rage. Néanmoins, les chats et les chiens enrégés peuvent être anormalement calmes. On devrait généralement considérer comme étant provoquées les morsures infligées à une personne qui tente de nourrir ou de manipuler un animal apparemment en bonne santé.

Les animaux domestiques vaccinés en temps voulu sont peu susceptibles de contracter la rage. Si des animaux vaccinés présentent des signes évocateurs de la rage, ils doivent être soigneusement examinés par un vétérinaire.

### Prise en charge des animaux suspects

Tout animal qui a mordu un humain ou que l'on soupçonne d'être enrégé devrait être signalé au médecin hygiéniste local et au vétérinaire de l'Agence canadienne d'inspection des aliments le plus proche<sup>1</sup>. Ces vétérinaires connaissent bien la réglementation concernant la rage et, au besoin, ils recueilleront, les échantillons appropriés et les feront parvenir à un laboratoire fédéral pour analyse.

Il est difficile d'interpréter les signes de rage chez les animaux sauvages. Il est donc recommandé de sacrifier immédiatement et le plus humainement possible ces animaux, ainsi que les chiens ou les chats et les autres animaux mordeurs, errants ou abandonnés, en prenant soin de protéger leur tête, qui devrait faire l'objet d'un examen en laboratoire. Les chiens, les chats et les furets domestiques qui sont jugés normaux par un vétérinaire devraient être gardés en observation dans un lieu sûr pendant 10 jours, même s'ils ont été vaccinés. Si après cette période, l'animal est toujours en bonne santé, on peut en conclure qu'il n'excrétait pas le virus de la rage au moment de l'exposition et qu'il n'était donc pas contagieux. Si l'animal présente des signes évocateurs de rage durant la période d'observation, on devrait l'abattre et procéder à l'examen du cerveau. Le virus de la rage ne peut être facilement identifié que dans le cerveau d'animaux qui présentent des symptômes neurologiques.

<sup>1</sup> On peut obtenir plus de détails et des conseils en communiquant avec les bureaux régionaux de l'Agence canadienne d'inspection des aliments à Moncton, N.-B., (506) 851-7651; Montréal, Qc, (514) 283-8888; Guelph, Ont., (519) 837-9400, 1-800-442-2342 ([www.mnr.gov.on.ca/MNR/rabies/cfia.html](http://www.mnr.gov.on.ca/MNR/rabies/cfia.html)); Winnipeg, Man., (204) 983-7443; Calgary, Alb., (403) 292-5828 et New Westminster, C.-B., (604) 666-8900.

Si l'animal s'enfuit durant la période d'observation de 10 jours, il faut réévaluer avec soin la nécessité d'administrer une prophylaxie post-exposition. Les animaux familiers exotiques (autres que les furets) devraient être considérés comme des animaux sauvages parce que l'on ne connaît pas la durée de la période d'incubation et d'excrétion du virus. Des renseignements récents concernant la pathogénie de la rage chez les furets domestiques font en sorte qu'ils sont considérés, au même titre que les chiens ou les chats, comme des animaux domestiques plutôt que comme des carnivores sauvages.

## Prise en charge des personnes ayant pu être exposées à la rage

Les recommandations relatives à la prise en charge des personnes ayant pu être exposées à la rage sont énoncées au tableau. Ces recommandations sont données à titre indicatif; on peut devoir les modifier en raison des circonstances de l'exposition.

Il faut absolument nettoyer sur-le-champ la plaie avec de l'eau savonneuse et un agent virucide; il s'agit là probablement de la mesure de prévention la plus efficace contre la

### Prophylaxie post-exposition des personnes non vaccinées contre la rage

Espèce animale	État de l'animal au moment de l'exposition	Prise en charge de la personne exposée
Chien ou chat	En bonne santé et pouvant être gardé en observation pendant 10 jours	1. Traitement local de la plaie 2. Au premier signe de rage chez l'animal, donner des RIG (localement et par voie intramusculaire) et débiter le VCDH
	Enragé ou présumé enragé* Inconnu ou qui s'est enfui	1. Traitement local de la plaie 2. RIG (localement et par voie intramusculaire) et VCDH
Mouffette, chauve-souris, renard, coyote, raton laveur et autres carnivores, y compris une chauve-souris trouvée dans une chambre où une personne dormait sans surveillance.	Considérer l'animal comme enragé, sauf si la zone géographique est considérée comme exempte de rage*	1. Traitement local de la plaie 2. RIG (localement et par voie intramusculaire) et VCDH
Bétail, rongeurs ou lagomorphes (lièvres et lapins)	Évaluer chaque cas. Consulter les responsables de la santé publique et les représentants de l'Agence canadienne d'inspection des aliments. Les morsures d'écureuil, de suisse, de rat, de souris, de hamster, de gerbille, d'autres rongeurs, de lapin et de lièvre peuvent justifier une prophylaxie post-exposition dans de rares cas si l'animal mordeur avait un comportement très inhabituel.	
RIG = immunoglobulines humaines contre la rage; VCDH = vaccin cultivé sur cellules diploïdes humaines.		
* Si possible, l'animal devrait être abattu sans cruauté et son cerveau, soumis à des analyses le plus rapidement possible; il n'est pas recommandé de le garder en observation. Interrompre le traitement si la recherche d'anticorps par immunofluorescence dans le cerveau de l'animal est négative.		

rage. On évitera, si possible, de suturer la plaie. Si nécessaire, la prophylaxie contre le tétanos devrait être administrée et des produits antibactériens prescrits.

## Calendrier et posologie

### Vaccination pré-exposition

Trois doses de 1 mL de VCDH devraient être administrées les jours 0, 7 et 21 dans le muscle deltoïde ou, chez les nourrissons, dans la cuisse. Même s'il a été démontré que le vaccin intradermique produit des titres d'anticorps suffisants, il n'existe pas, au Canada, de préparation autorisée pour l'utilisation par voie intradermique.

### Prophylaxie post-exposition chez les sujets non vaccinés

Cinq doses de 1 mL de VCDH devraient être administrées, la première dose (jour 0) le plus tôt possible après l'exposition, et les autres doses aux jours 3, 7, 14 et 28 après la première dose. On devrait administrer le vaccin dans le deltoïde (jamais dans la fesse) ou, chez les nourrissons, dans la partie supérieure de la face antérolatérale de la cuisse. Une dose adéquate de RIG, tel qu'indiqué plus bas, devrait également être administrée le jour 0. L'OMS a également approuvé d'autres calendriers de vaccination.

La prophylaxie post-exposition devrait être administrée le plus tôt possible après l'exposition et proposée aux sujets exposés, sans égard au délai écoulé. Si l'animal présumé enragé est domestique et qu'il est possible de le mettre en quarantaine, alors la vaccination peut être retardée jusqu'à ce qu'on ait déterminé, au terme de la période d'observation de 10 jours, si l'animal est infecté ou non. Toutefois, s'il s'agit d'une morsure à la tête ou dans la région du cou, on devrait débiter la prophylaxie immédiatement, sans attendre la fin de la période de 10 jours. Lorsqu'une exposition est signalée tardivement, la prophylaxie peut être amorcée jusqu'à 6 mois ou plus suivant l'exposition.

La série vaccinale peut être interrompue après consultation d'experts en santé publique/maladies infectieuses si l'épreuve d'immunofluorescence directe dans le cerveau de l'animal abattu au moment de l'attaque s'avère négative. Néanmoins, si en dépit des résultats négatifs obtenus, on doute toujours fortement que l'animal ait été infecté par le virus de la rage, il faudrait poursuivre la série vaccinale.

La dose recommandée de RIG humaine est de 20 UI/kg de poids corporel. Cette dose s'applique à tous les groupes d'âge, y compris aux enfants. Lorsque c'est possible du point de vue anatomique, il faut infiltrer toute la dose de RIG directement dans la plaie et dans les tissus avoisinants. Tout volume restant doit être injecté par voie intramusculaire à un site différent de celui où a été administré le vaccin. S'il y a plus d'une blessure, il faudrait infiltrer une partie des RIG dans chacune d'entre elles. À ces fins, on peut diluer les RIG. On ne doit pas dépasser la dose recommandée, ce qui pourrait entraver la production active d'anticorps. Puisque les anticorps induits par vaccination commencent à se former dans la semaine qui suit, il est inutile d'administrer des RIG plus de 8 jours après avoir amorcé la série vaccinale recommandée.

Le vaccin et les immunoglobulines devraient être administrés au même moment pour que la prophylaxie post-exposition contre la rage donne des résultats optimaux, sauf chez certaines personnes déjà vaccinées, comme on le verra plus loin. **Quelles que soient les circonstances, le vaccin ne doit jamais être administré dans la même seringue ou au même site d'injection que les RIG.**

### Prophylaxie post-exposition chez les sujets déjà vaccinés

La prophylaxie post-exposition destinée aux personnes déjà vaccinées contre la rage varie selon la préparation vaccinale déjà reçue.

- A. Il est recommandé de donner deux doses du VCDH, la première immédiatement et la seconde 3 jours plus tard, sans RIG, aux personnes exposées qui ont reçu les vaccins suivants contre la rage :
  - (i) Prophylaxie complète approuvée pré- ou post-exposition au moyen du VCDH;
  - (ii) Immunisation complète au moyen d'autres types de vaccins contre la rage ou du VCDH selon des calendriers non approuvés, en autant que la présence d'anticorps neutralisant de la rage dans le sérum a été démontrée.
- B. Il est recommandé de donner une série complète du VCDH et des RIG aux personnes qui ont peut-être déjà été vaccinées contre la rage, mais qui ne répondent pas aux critères énoncés en A. On peut recueillir un échantillon de sérum avant l'administration du vaccin et si l'on décèle des anticorps, on peut interrompre la série de vaccins, à condition qu'au moins deux doses du VCDH aient été administrées.

### Tests sérologiques et doses de rappel

Les sujets en bonne santé et adéquatement vaccinés développeront des anticorps anti-rabiques; le dosage systématique des anticorps après la vaccination n'est donc pas recommandé. Les anticorps neutralisants apparaissent 7 jours suivant la vaccination et peuvent demeurer dans l'organisme pendant au moins 2 ans. Le laboratoire national canadien de référence contre la rage est le Laboratoire provincial de la santé publique de l'Ontario, qui considère comme une réponse acceptable un titre d'anticorps anti-rabiques (obtenu à l'aide du test d'inhibition de foyers fluorescents) supérieur ou égal à 0,5 UI/mL. Il pourrait être justifié de procéder à un dosage des anticorps après la vaccination, dans le cas des personnes qui prévoient des expositions fréquentes ou dont la réponse immunitaire peut être réduite par la maladie, les médicaments ou la vieillesse. Les personnes qui sont toujours à haut risque d'exposition, tels que certains vétérinaires, devraient faire vérifier leur taux sérique d'anticorps tous les 2 ans; d'autres qui manipulent les virus vivants en laboratoire ou dans des installations où l'on fabrique le vaccin et qui risquent d'être exposées sans s'en rendre compte devraient subir un test tous les 6 mois. Si leurs titres d'anticorps sont insuffisants, il faudrait leur administrer une dose de rappel du VCDH. Les personnes qui ont déjà reçu d'autres vaccins devraient recevoir des doses suffisantes de VCDH pour produire une réponse immunitaire satisfaisante.



Les réactions allergiques généralisées à retardement (voir la section Effets secondaires) semblent moins fréquentes après l'administration de doses de rappel du vaccin purifié par centrifugation zonale (vaccin contre la rage inactivé [vaccin cultivé sur cellules diploïdes] - desséché). Ce vaccin est donc recommandé pour ceux qui requièrent une protection continue contre la rage.

Même si des anticorps protecteurs sont présents immédiatement après l'administration des RIG, ils confèrent une protection de courte durée puisque leur demi-vie est de 21 jours.

## Effets secondaires

**VCDH :** On observe des réactions locales (douleur, érythème, œdème et démangeaisons au site d'injection) chez 30 % à 74 % des vaccinés. Des réactions systémiques bénignes, telles que céphalées, nausées, douleurs abdominales, myalgies et étourdissements peuvent survenir chez environ 5 % à 40 % des sujets. On a déjà observé des réactions allergiques systémiques, caractérisées par un urticaire généralisé accompagné dans certains cas d'arthralgies, d'angioœdème, de fièvre, de nausées et de vomissements. Ces réactions sont peu fréquentes chez les personnes qui reçoivent une série vaccinale pour la première fois, mais surviennent de 2 à 21 jours après l'injection chez environ 7 % des personnes qui reçoivent une dose de rappel. Il a été établi que ces réactions suivent l'apparition d'anticorps de classe IgE dirigés contre l'albumine sérique humaine modifiée par la bêta-propiolactone dans le vaccin. Les vaccins purifiés par centrifugation zonale sont moins souvent associés à ce type de réactions. Des réactions anaphylactiques immédiates ont été observées chez une personne sur 10 000 qui avaient reçu le VCDH. Des complications neurologiques sont rares, mais on a signalé, au début des années 80, trois cas d'atteinte neurologique ressemblant au syndrome de Guillain-Barré qui ont guéri sans séquelles en 12 semaines.

**RIG :** L'administration des RIG peut être suivie de douleurs locales et d'une légère fièvre.

## Contre-indications

Il n'existe aucune contre-indication absolue à la vaccination après une exposition significative à un animal prouvé enragé.

Il importe d'interroger le sujet concernant toute réaction antérieure d'hypersensibilité au VCDH. Les sujets hypersensibles ne devraient être vaccinés que sous surveillance médicale étroite. Les réactions allergiques ou neuroparalytiques graves qui peuvent survenir durant l'administration d'une série vaccinale contre la rage posent un grave dilemme. Le risque que court le patient d'être atteint de la rage doit être soigneusement évalué avant que l'on décide d'arrêter la vaccination. L'utilisation éventuelle de corticostéroïdes à des fins thérapeutiques pourrait inhiber la réponse immunitaire. Il faut rechercher la présence d'anticorps contre la rage dans le sang du patient et consulter un expert au sujet de la prise en charge de ces personnes.

Les corticostéroïdes et les autres agents immunosuppresseurs peuvent entraver la réponse immunitaire active. Il faut donc doser les anticorps dans le sang des personnes qui prennent ces médicaments une fois le traitement post-exposition contre la rage terminé afin de vérifier si elles présentent une réponse immunitaire satisfaisante.

La prophylaxie post-exposition n'est pas contre-indiquée chez les femmes enceintes, mais il serait prudent de reporter la vaccination pré-exposition après l'accouchement, à moins qu'il n'existe un risque important d'exposition.

## Selected References

- CDC. *Human rabies prevention — United States, 1999: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. MMWR 1999;48(RR-1):1-19.
- CDC. *Compendium of animal rabies control, 1998*. MMWR 1998;47:RR-9.
- Fishbein DB, Dressen DW, Holmes DF et coll. *Human diploid cell rabies vaccine purified by zonal centrifugation: a controlled study of antibody response and side effects following primary and booster preexposure immunizations*. Vaccine 1989;7:437-42.
- OMS. *Enquête mondiale sur la rage, 1997*. RMTTC 2000;26:1-4.
- Plotkin SA. *Rabies*. Clin Infect Dis 2000;30:4-12.
- Turgeon N, Tucci M, Deshaies D et coll. *Rapport de cas : cas de rage humaine à Montréal, Québec — octobre 2000*. RMTTC 2000;26:209-10.
- Varughese P. *La rage humaine au Canada — 1924-2000*. RMTTC 2000;26:210-11.

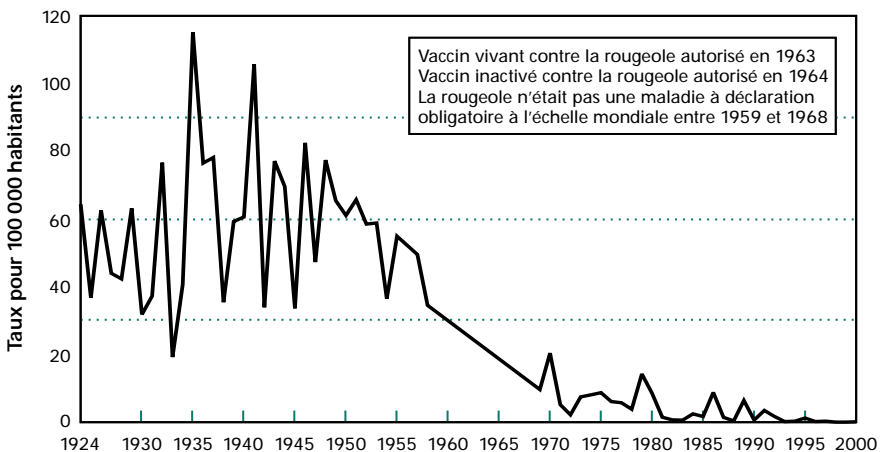
## Vaccin contre la rougeole

La rougeole est, chez les humains, l'infection la plus contagieuse que l'on puisse prévenir par la vaccination. On a observé une baisse marquée de son incidence dans les pays où la vaccination a été largement utilisée, mais elle est encore une maladie grave et courante dans de nombreuses régions du globe. Dix pour cent des cas signalés de rougeole se compliquent d'une otite moyenne ou d'une broncho-pneumonie; ces complications sont encore plus fréquentes chez les personnes sous-alimentées ou atteintes d'une maladie chronique et chez les nourrissons de < 1 an. Environ un cas signalé de rougeole pour 1 000 se complique d'une encéphalite pouvant laisser des séquelles cérébrales permanentes. Dans des pays comme le Canada, le taux de mortalité est estimé à un cas pour 3 000. De plus, on a établi un lien entre une infection rougeoleuse antérieure et la panencéphalite sclérosante subaiguë (PESS), maladie rare mais mortelle.

### Épidémiologie

Avant l'introduction du vaccin, l'infection se manifestait par cycles, avec une incidence accrue tous les 2 ou 3 ans. Selon les estimations, il y avait à l'époque entre 300 000 et 400 000 cas par année. Depuis l'utilisation du vaccin, il s'est produit une diminution marquée de l'incidence de la maladie au Canada (voir la figure). Entre 1989 et 1995, on a enregistré, en dépit d'une couverture vaccinale très élevée, de nombreuses éclosions importantes touchant surtout des enfants qui avaient reçu une seule dose du vaccin contre la rougeole. On a estimé qu'environ 10 % à 15 % des enfants vaccinés demeuraient sans protection lorsqu'ils avaient reçu une seule dose à l'âge de 12 mois, proportion suffisante pour permettre au virus de circuler. Ces échecs de la vaccination étaient surtout attribuables à la persistance des anticorps transmis par la mère. Pour éliminer la rougeole, il a donc fallu mettre en place un programme d'immunisation comportant deux doses du vaccin afin d'abaisser la proportion d'enfants réceptifs.

#### Rougeole – Cas signalés, Canada, 1979-2000



En 1996 et 1997, chaque province et territoire a ajouté une deuxième dose à son calendrier de vaccination systématique, et la plupart ont mis en œuvre des programmes de rattrapage auprès des enfants d'âge scolaire afin de protéger ceux qui étaient demeurés réceptifs après la première dose. Ces interventions ont permis d'obtenir une couverture vaccinale de plus de 85 % pour la seconde dose, réduisant la proportion des enfants vulnérables à un niveau qui ne permettra pas la transmission du virus.

Comme il existe un vaccin efficace et qu'il n'y a pas de source ni de réservoir non humain de l'infection, l'élimination de la rougeole dans une population donnée devrait être possible. Les représentants du Canada et d'autres pays à la XXIV<sup>e</sup> Conférence panaméricaine sur la santé, tenue en septembre 1994, ont résolu d'éliminer la rougeole d'ici l'an 2000. Au Canada, on a réussi à éliminer la transmission soutenue de la maladie grâce au calendrier en vigueur et à la couverture vaccinale élevée. Toutefois, comme prévu, il continue d'y avoir des grappes attribuables à des cas importés. La propagation secondaire à partir de ces cas importés cesse spontanément et ne touche que les quelques Canadiens qui sont encore réceptifs. Sur 23 incidents associés à l'importation du virus entre 1998 et 2000, seulement six ont donné lieu à une transmission secondaire, jusqu'à 200 cas ayant été signalés au cours d'une même année.

La plupart des autres pays de l'Amérique du Nord, de l'Amérique centrale et de l'Amérique du Sud ont également réussi à éliminer la transmission soutenue de la maladie; par contre, dans les autres continents, la situation évolue plus lentement.

La grande difficulté des années à venir sera de maintenir une couverture vaccinale de 95 % ou plus alors que la rougeole sera de moins en moins connue des parents canadiens. La vaccination contre la rougeole continuera d'être nécessaire au Canada tant que la maladie n'aura pas été éradiquée partout dans le monde.

## Préparations vaccinales homologuées

Les vaccins à virus vivant contre la rougeole sont préparés à partir de souches «suratténuées» Edmonston B (p. ex., des souches Moraten, Edmonston-Zagreb, Schwarz, Connaught). On peut les obtenir seuls ou en association avec le vaccin à virus vivant contre la rubéole (RR) ou avec les vaccins contre la rubéole et les oreillons (RRO). Les vaccins contre la rougeole sont généralement préparés dans des cultures de fibroblastes de poulet, sauf le Moru-Viraten Berna<sup>®</sup>, qui est cultivé sur des fibroblastes humains. Toutes les préparations peuvent contenir d'infimes quantités d'antibiotiques (p. ex., de la néomycine) et un stabilisant (p. ex., de la gélatine). La monographie du produit fournit plus de détails à ce sujet.

## Efficacité

L'efficacité du vaccin contre la rougeole augmente avec l'âge au moment de l'immunisation. Le principal mécanisme expliquant son manque d'efficacité chez les enfants vaccinés en bas âge est l'effet inhibiteur des anticorps maternels. La concentration de ces anticorps transmis par la mère au fœtus dans l'utérus diminue lentement après la naissance. Chez la plupart des nourrissons, les anticorps maternels ont disparu après

12 mois, mais certaines études ont montré que la vaccination à 15 mois conférait une protection accrue. Les anticorps maternels ne sont pas le seul facteur de l'échec de la vaccination étant donné que la protection semble atteindre un plateau après l'âge de 15 mois. L'efficacité d'une dose unique administrée à 12 ou 15 mois est estimée entre 85 % et 95 %. Avec une seconde dose, près de 100 % des enfants sont protégés.

## Indications

### Nourrissons et enfants

Il faudrait donner deux doses du vaccin contre la rougeole dans le cadre d'un programme d'immunisation systématique. Les nourrissons devraient recevoir une première dose en association avec les vaccins contre la rubéole et les oreillons (RRO) peu après leur premier anniversaire. La seconde dose devrait être administrée au moins 4 semaines après la première et avant l'entrée à l'école. Il est bon de lier cette dose à d'autres vaccinations systématiques. On peut, par exemple, la faire concorder avec la prochaine vaccination prévue à l'âge de 18 mois, avec les vaccins qui doivent être administrés avant l'entrée à l'école, soit à l'âge de 4 à 6 ans, ou à tout âge intermédiaire où c'est pratique (p. ex., avant l'entrée à la garderie). Pour ce qui est de la seconde dose systématique, on privilégie le vaccin RRO, car un certain pourcentage d'enfants se trouveront aussi mieux protégés contre la rubéole et les oreillons.

Il est recommandé de donner deux doses de vaccin à 4 semaines d'intervalle aux enfants qui :

- n'ont pas suivi le programme d'immunisation systématique;
- n'ont pas d'attestation d'immunisation;
- n'ont pas d'attestation fiable d'immunisation contre la rougeole (p. ex., des immigrants);
- ont reçu le vaccin vivant contre la rougeole et des immunoglobulines (IG) simultanément ou dans les 5 mois qui ont suivi l'administration d'IG;
- ont reçu une dose insuffisante du vaccin.

Il peut être recommandé de vacciner les enfants de < 12 mois s'ils courent un risque élevé d'être exposés à la rougeole ou sont emmenés dans un pays où la rougeole est endémique; on peut administrer le vaccin monovalent contre la rougeole seulement ou le RRO dès l'âge de 6 mois. Dans de tels cas, ou encore si le vaccin a été administré par erreur avant le premier anniversaire, l'enfant devrait recevoir deux doses additionnelles du vaccin RRO après son premier anniversaire.

**Indications post-exposition :** Les individus réceptifs de > 12 mois qui sont exposés à la rougeole peuvent être protégés contre l'infection si le vaccin leur est administré dans les 72 heures qui suivent l'exposition. L'immunisation en période d'incubation de l'infection n'entraîne pas, que l'on sache, d'effets secondaires. L'administration d'IG dans les 6 jours suivant l'exposition peut prévenir l'infection ou modifier son évolution. Un tel traitement peut être administré à cette fin aux enfants de < 12 mois, aux

personnes chez qui le vaccin est contre-indiqué ou à celles qui ont été exposées à l'infection plus de 72 heures mais moins de 1 semaine auparavant (pour connaître la dose d'IG, voir la page 36). À moins de contre-indications, les personnes à qui l'on a administré des IG devraient recevoir le vaccin contre la rougeole aux intervalles énoncés au tableau 7 à la page 37.

## Adultes

On recommande la vaccination systématique des adultes nés après 1970 sans antécédents de la maladie. Dans l'édition de 1998 du *Guide canadien d'immunisation*, cette limite a été changée de 1957 à 1970, car l'épidémiologie de la rougeole au Canada depuis 1989 a montré que très peu d'adultes nés avant cette année-là ont contracté la maladie. En effet, le virus de la rougeole a circulé assez librement au Canada jusqu'au début des années 70, et la plupart des personnes nées avant cette date ont été infectées. Le Canada et les États-Unis avaient tous deux reçu une licence d'utilisation pour le vaccin en 1963, mais le Canada n'a commencé à l'utiliser sur une grande échelle qu'au début des années 70 alors que les États-Unis l'utilisaient depuis le milieu des années 60. De plus, l'âge au moment de l'immunisation a été porté à 15 mois en 1976 aux États-Unis, tandis qu'il est demeuré à 12 mois au Canada. L'immunisation en plus bas âge, qui faisait augmenter le taux d'échec de la primovaccination, a donné lieu aux grandes éclosions de rougeole observées jusqu'à l'introduction récente du programme comportant deux doses de vaccin.

Un faible pourcentage d'adultes nés après 1970, surtout les plus jeunes, sont toujours vulnérables. Les données épidémiologiques montrent que les milieux dans lesquels sont concentrées de fortes populations de jeunes adultes, notamment les collèges et les universités, sont propices à la transmission de la rougeole. Il faudrait donc administrer le vaccin aux adultes nés après 1970 qui fréquentent ces établissements ou qui risquent d'être davantage exposés à la rougeole que la population générale, par exemple, pendant des voyages ou des éclosions. Même si l'on considère en général que deux doses du vaccin ou une preuve que les sujets ont déjà contracté la maladie sont garants d'une protection totale, l'administration d'une seule dose nouvelle du vaccin semble suffire à protéger les adultes qui ne peuvent présenter une telle preuve. En fait, la plupart des adultes qui n'ont pas de preuve d'immunisation sont déjà immunisés, et une seule dose du vaccin fait passer cette proportion à près de 100 %. L'administration d'une seconde dose 1 mois plus tard semble présenter un avantage négligeable puisque la principale cause de l'échec du vaccin (anticorps maternels dirigés contre le virus de la rougeole) ne constitue pas un problème chez les adultes.

Il ne faudrait offrir une dose additionnelle qu'aux adultes nés après 1970 qui sont le plus à risque et qui n'ont pas déjà reçu deux doses du vaccin ni contracté la maladie. Ces personnes appartiennent aux catégories suivantes :

- les personnes qui se rendent dans une région où la rougeole est endémique;
- les travailleurs de la santé;
- les étudiants de niveau postsecondaire;

- les recrues de l'armée;
- les adultes qui savent qu'ils n'ont jamais été vaccinés.

## Posologie

La dose de vaccin contre la rougeole, administré seul ou en association avec le vaccin contre la rubéole et les oreillons (RRO), est de 0,5 mL. Pour les flacons unidoses, il faut injecter tout le contenu du flacon après reconstitution (0,5-0,7 mL).

## Voie d'administration

Le vaccin doit être administré par voie sous-cutanée.

## Conditions d'entreposage

Les vaccins contenant le virus de la rougeole doivent être conservés dans un réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C. Une fois reconstitué, le vaccin doit être administré sans tarder.

## Administration simultanée d'autres vaccins

Les vaccins contre la rougeole peuvent être administrés en même temps que les vaccins combinés contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la poliomyélite ou le vaccin contre *Haemophilus influenzae* de type b, mais à un autre endroit du corps. Lorsqu'il est administré en association avec d'autres vaccins vivants, comme le vaccin contre la varicelle, le vaccin contenant le virus de la rougeole doit être donné en même temps ou décalé d'un intervalle minimum de 4 semaines.

## Effets secondaires

Le vaccin produit une légère infection, ordinairement infraclinique et non transmissible. Il peut occasionner de la fièvre, parfois accompagnée d'une éruption chez environ 5 % à 10 % des sujets, de 7 à 10 jours après son administration. La fièvre peut, à l'occasion, provoquer des convulsions chez les enfants réceptifs, comme ceux qui ont déjà eu des convulsions ou dont les frères et sœurs ou les parents ont des antécédents de convulsions. Le risque est toutefois peu élevé et les avantages de l'immunisation dépassent largement les risques associés aux convulsions fébriles. Une thrombopénie passagère survient rarement dans le mois qui suit l'immunisation. Les effets secondaires sont moins fréquents après la seconde dose du vaccin et ne se produisent en général que chez les sujets qui n'ont pas été protégés par la première dose.

On a signalé des cas d'encéphalite attribuables au vaccin vivant atténué contre la rougeole à une fréquence d'environ 1 cas pour 1 million de doses en Amérique du Nord, mais le phénomène est à ce point tellement rare qu'il n'est pas certain que le vaccin en soit la cause. L'incidence signalée est cependant beaucoup moins fréquente qu'après une infection naturelle (environ 1 cas pour 1 000).

On a assisté à une chute spectaculaire du nombre de cas de PESS depuis l'immunisation massive de la population contre la rougeole. À ce jour, aucun cas chez qui le virus de la rougeole a été isolé n'était attribuable à une souche vaccinale.

Si l'on a recours au vaccin RRO, des effets secondaires dus aux vaccins contre la rubéole et les oreillons sont également possibles (voir les pages 198 et 237). Malgré l'association signalée entre le vaccin RRO et l'autisme ou les entéropathies inflammatoires, des études rigoureuses ont confirmé l'absence de rapport de causalité (voir Précautions générales et contre-indications, à la page 4). On déconseille donc fortement d'administrer séparément les différentes composantes du RRO étant donné que cela ne présente aucun avantage sur le plan de la santé, accroît la proportion d'enfants qui ne reçoivent pas les trois antigènes ou retarde le moment où ceux-ci sont complètement protégés contre ces trois maladies, et constitue une source inutile de douleur et de détresse chez l'enfant.

## Contre-indications

Le vaccin contre la rougeole (ou RRO) est contre-indiqué dans le cas des personnes qui ont déjà eu une réaction anaphylactique à un vaccin contenant le virus de la rougeole. S'il faut absolument les revacciner, on peut envisager de procéder à un test cutané de réaction au RRO et à une provocation graduée dans un établissement doté d'un équipement adéquat. Il faut cependant prévoir l'éventualité d'une hypersensibilité au test cutané ou à la provocation graduée.

Il est recommandé de ne pas administrer le vaccin contre la rougeole ou le RRO aux sujets gravement malades. On ne devrait toutefois pas retarder la vaccination à cause d'une maladie aiguë mineure accompagnée ou non de fièvre.

Il est préférable d'éviter d'administrer le vaccin contre la rougeole aux femmes enceintes, même s'il ne présente aucun danger connu.

Les personnes qui ont déjà fait des réactions de type anaphylactique à la néomycine administrée par voie locale ou générale ne doivent pas recevoir le vaccin contre la rougeole, qui en contient d'infimes quantités. Comme le vaccin peut aussi contenir de la gélatine comme agent stabilisant, il faut faire preuve d'une grande prudence lorsqu'on immunise des sujets qui ont déjà fait de graves réactions allergiques à la gélatine ou aux produits en contenant.

Le vaccin contre la rougeole est contre-indiqué chez la plupart des sujets dont les mécanismes immunitaires sont affaiblis par suite d'une maladie ou d'un traitement (pour le VIH, voir la section qui suit et la section intitulée Immunisation des sujets immunodéprimés, à la page 22).

## Précautions

La rougeole peut exacerber la tuberculose, mais rien n'indique que le vaccin contre la rougeole produise le même effet. La vaccination contre la rougeole peut négativer transitoirement l'allergie tuberculinique pendant quelques semaines. Si un test



tuberculinique est nécessaire, il doit avoir lieu le même jour que la vaccination ou au moins 6 semaines plus tard.

Le vaccin RRO est recommandé pour la majorité des nourrissons infectés par le VIH dont les défenses immunitaires entre 12 et 15 mois sont suffisamment fortes pour que le vaccin puisse leur être administré sans danger. (Classification pédiatrique du VIH de 1994, catégories E, N1, A1). Il faut consulter un spécialiste des soins aux enfants infectés par le VIH afin de déterminer cas par cas si le sujet présente une immunodéficience importante. Il peut être bon de redonner le vaccin contre la rougeole aux personnes infectées par le VIH présentant une immunodéficience modérée s'il y a un risque élevé de rougeole dans la localité ou si elles se rendent dans une région où la rougeole est endémique. On peut déterminer le niveau d'activité de la rougeole dans la région et le risque que courent les personnes qui voyagent à l'étranger en consultant les autorités sanitaires locales.

Comme les enfants infectés par le VIH ont peut-être eu une réponse inadéquate à l'immunisation antérieure, ils devraient recevoir des immunoglobulines après une exposition documentée à la rougeole. Lorsque d'autres personnes réceptives présentant un déficit immunitaire sont exposées à la rougeole, une immunisation passive au moyen d'immunoglobulines devrait être administrée le plus tôt possible (voir la page 36). Afin de réduire les risques d'exposition à la rougeole des sujets immunodéprimés, il y a lieu d'immuniser leurs proches.

Les études cliniques ont démontré que l'allergie aux œufs ne doit plus être considérée comme une contre-indication de l'administration du vaccin RRO. On peut donner ce vaccin de façon systématique et sans procéder à des tests cutanés préalables aux sujets qui ont déjà fait des réactions de type anaphylactique (urticaire, œdème de la bouche et de la gorge, difficultés respiratoires ou hypotension) après avoir consommé des œufs de poule. Il faudrait cependant le faire dans des locaux où l'on peut prendre en charge les cas d'anaphylaxie. Il faudrait garder les sujets à risque en observation pendant 30 minutes après la vaccination afin de guetter les signes de réaction allergique. Il n'y a pas de précautions spéciales à prendre dans le cas des enfants ayant une hypersensibilité légère aux œufs qui peuvent consommer de petites quantités d'œuf sans danger ou auxquels on administre le vaccin contre la rougeole et la rubéole sans protéine aviaire. Il n'est pas nécessaire de prendre des mesures spéciales dans le cas des enfants qui n'ont jamais consommé d'œufs avant de recevoir le vaccin RRO. La consommation de cet aliment ne devrait pas être une condition préalable à l'administration du vaccin (voir la section sur l'anaphylaxie, à la page 16).

Dans le cas des voyageurs, il faut bien choisir le moment de la vaccination si la personne doit également recevoir des immunoglobulines (voir le tableau 7 à la page 37).

## Lutte contre les éclosions

Il n'entre pas dans le cadre de la présente section de discuter à fond des mesures de lutte contre les éclosions de rougeole. Le lecteur est prié de se reporter à la déclaration sur la lutte contre les éclosions du Comité consultatif de l'épidémiologie.

On prévoit que l'actuel calendrier à deux doses fera échec aux grandes éclosions de rougeole. Mais comme bon nombre de pays ont des programmes de moindre envergure, la rougeole continuera d'être importée au Canada. Les cas importés entraîneront une transmission limitée de la rougeole, généralement chez les enfants non vaccinés et les jeunes adultes n'ayant pas reçu deux doses du vaccin.

Les programmes de lutte mis en œuvre dans les écoles ou les autres établissements ont eu peu d'effet tant que le Canada a appliqué un programme d'immunisation comportant une seule dose. Avec l'avènement du programme comportant deux doses et une fois que la couverture vaccinale sera élevée, les programmes de lutte présenteront probablement des avantages minimes, sauf dans les milieux où l'on sait que la couverture vaccinale est faible. Il faudrait donc, avant toute intervention, confirmer rapidement les cas présumés de la maladie au moyen d'une culture ou d'une sérologie. Si le diagnostic est confirmé, il faudrait informer les contacts que la rougeole circule et leur conseiller de mettre leur statut vaccinal à jour, au besoin. Pour des raisons d'ordre pratique, il y a lieu de considérer tous les élèves fréquentant la même école ou le même établissement comme des sujets-contacts. L'administration du vaccin dans les 72 heures qui suivent l'exposition confère habituellement une protection contre la rougeole et ne semble pas provoquer d'effets secondaires. Les personnes déjà immunisées ou infectées peuvent recevoir sans danger le vaccin vivant contre la rougeole ou le vaccin RRO.

## Références choisies

- Bell A, King A, Pielak K et coll. *Profil épidémiologique d'une éclosion de rougeole en Colombie-Britannique — février 1997*. RMTc 1997;23:49-51.
- Comité consultatif de l'épidémiologie. *Directives pour la lutte contre les épidémies de rougeole au Canada*. RMTc 1995;21:189-95.
- De Serres G, Boulianne N, Meyer F et coll. *Measles vaccine efficacy during an outbreak in a highly vaccinated population: incremental increase in protection with age at vaccination up to 18 months*. *Epidemiol Infect* 1995;115:315-23.
- De Serres G, Gay NJ, Paddy C et coll. *Epidemiology of transmissible diseases after elimination*. *Am J Epidemiol* 2000;151(1):1039-48.
- De Serres G, Sciberras J, Naus M et coll. *Protection after two doses of measles vaccine is independent of interval between doses*. *J Infect Dis* 1999;180:187-90.
- Gay NJ, De Serres G, Farrington CP et coll. *Elimination of measles from the United States: an assessment through basic surveillance data*. *J Infect Dis* 2002, sous presse.
- Halsey NA, Hyman SL. *Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12-13, 2000*. *Pediatrics* 2001;107:E84
- Institute of Medicine, Immunization Safety Review Committee (Stratton K, Gable A, Shetty P et coll, eds.). *Measles-mumps-rubella vaccine and autism*. Washington DC: National Academy Press, 2001.
- King A, Varughese P, De Serres G et coll. *The epic of measles in Canada: from endemic to epidemic to elimination: measles in Canada*. *J Infect Dis* 2002, à paraître.

- Markowitz L, Albrecht P, Orenstein WA et coll. *Persistence of measles antibody after revaccination*. J Infect Dis 1992;166:205-08.
- McLean ME, Walsh PJ, Carter AO et coll. *Rougeole au Canada — 1989*. RMTc 1990;16:213-18.
- Osterman JW, Melnychuk D. *Revaccination of children during school-based measles outbreaks: potential impact of a new policy recommendation*. Can Med Assoc J 1992;146:929-36.
- Ratnam S, Chandra R, Gadag V. *Maternal measles and rubella antibody levels and serologic response in infants immunized with MMRII vaccine at 12 months of age*. J Infect Dis 1993;168:1596-98.
- Ratnam S, West R, Gadag V et coll. *Immunity against measles in school aged children: implications for measles revaccination strategies*. Can J Public Health 1996;87:407-10.
- Strauss B, Bigham M. *Le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons (RRO) peut-il causer une maladie inflammatoire de l'intestin ou l'autisme?* RMTc 2001;27:65-72.
- Wong T, Lee-Han H, Bell B et coll. *Épidémie de rougeole dans la région de Waterloo, Ontario, 1990-1991*. RMTc 1991;17:219-24.

## Vaccin contre la rubéole

La rubéole est une affection virale qui se manifeste par des éruptions exanthémateuses transitoires, une adénopathie rétro-auriculaire ou sous-occipitale, une arthralgie et une fébricule. Comme ces symptômes ne sont pas spécifiques, on peut confondre la maladie avec une infection attribuable à un parvovirus, un adénovirus ou un entérovirus. Chez l'adulte, l'infection s'accompagne souvent d'une polyarthralgie ou d'une polyarthrite transitoires. Les complications graves sont rares, et jusqu'à 50 % des infections sont infracliniques.

La vaccination a pour objectif principal de prévenir l'infection rubéoleuse pendant la grossesse, qui peut être à l'origine d'une rubéole congénitale. Cette atteinte peut entraîner un avortement, la mort du fœtus ou des malformations, comme une cardiopathie congénitale, des cataractes, la surdité ou une déficience intellectuelle. Le risque d'atteinte du fœtus par suite de l'infection maternelle est particulièrement élevé dans les premiers mois qui suivent la conception (85 % pendant le premier trimestre) et diminue progressivement par la suite; il est très faible après la 20<sup>e</sup> semaine de la grossesse. Le nourrisson infecté peut sembler normal à la naissance et ne présenter que plus tard des troubles visuels, auditifs et cérébraux. L'infection congénitale peut devenir chronique et entraîner ultérieurement des troubles comme le diabète sucré ou la panencéphalite. De même, un petit nombre de nourrissons infectés peuvent éliminer le virus dans leur urine et leurs sécrétions nasopharyngées pendant > 1 an.

## Épidémiologie

Un programme d'administration du RRO à tous les nourrissons a été mis en place au Canada en avril 1983. Auparavant, certaines provinces avaient adopté une politique de vaccination sélective visant les filles prépubères, ce qui avait donné lieu à l'apparition de cohortes d'hommes réceptifs. D'importantes éclosions ont été signalées, surtout chez les sujets de sexe masculin, par suite de ces politiques d'immunisation sélective, dont les plus récentes (1996-1997) sont survenues au Manitoba. Au cours de la dernière décennie, plusieurs éclosions importantes ont sévi en Amérique du Nord dans des sous-populations non immunisées, dont celles qui refusent la vaccination pour des motifs d'ordre religieux.

Moins de 100 cas de rubéole ont été signalés au cours de chacune des 3 dernières années, dont seulement un à deux cas de rubéole congénitale. De plus en plus souvent, les mères de nourrissons atteints de rubéole congénitale sont des femmes nées à l'étranger, moins nombreuses à avoir été immunisées contre la maladie avant d'immigrer au Canada. Les études révèlent que les immigrantes provenant de pays où il n'y a pas d'immunisation systématique contre la rubéole (p. ex., la majorité des pays d'Asie, d'Afrique, des Antilles, de l'Amérique du Sud et de l'Amérique centrale, de même que le Mexique) sont particulièrement réceptives à la rubéole. Des éclosions ont d'ailleurs été documentées dans les communautés immigrantes.

## Préparations vaccinales homologuées

Le vaccin contre la rubéole actuellement homologué au Canada est préparé à partir d'un virus vivant atténué de la souche RA 27/3, cultivé sur des cellules diploïdes humaines. Il est disponible sous forme monovalente ou en association avec les vaccins contre la rougeole et les oreillons (RRO) ou avec le vaccin contre la rougeole (RR). Le vaccin est lyophilisé et doit être reconstitué avec le diluant fourni juste avant l'administration.

## Efficacité et immunogénicité

Le vaccin contre la rubéole induit la production d'anticorps dirigés contre le virus de la rubéole chez plus de 97 % des sujets réceptifs. Le titre des anticorps est généralement inférieur à celui que produit l'infection naturelle.

On a observé, chez des personnes vaccinées, des cas de réinfection asymptomatique objectivée par une élévation du titre des anticorps, ce qui pourrait expliquer l'endémicité persistante de la maladie. On a également observé des cas de réinfection infraclinique chez des femmes ayant une immunité acquise naturelle et de très faibles titres d'anticorps. Il arrive exceptionnellement qu'une virémie transitoire apparaisse chez les personnes immunisées à la suite d'une maladie naturelle ou d'une immunisation antérieure, mais on estime que la transmission du virus au fœtus est rare dans ces circonstances.

## Calendrier et posologie

Les calendriers de vaccination et les exigences en matière d'immunisation varient d'une province et d'un territoire à l'autre. On peut se les procurer en s'adressant au service de santé publique local.

La dose du vaccin, administrée seule ou en association avec le vaccin contre la rougeole ou les vaccins contre la rougeole et les oreillons, est de 0,5 mL, administrée par voie sous-cutanée.

## Nourrissons et enfants

Il est recommandé d'administrer systématiquement une dose de vaccin contre la rubéole à tous les enfants le jour de leur premier anniversaire ou le plus tôt possible après, en association avec les vaccins contre la rougeole et les oreillons. Le vaccin contre la rubéole ne devrait pas être administré avant l'âge de 12 mois.

Dans l'ensemble des provinces et des territoires, on administre une deuxième dose du vaccin au moment de la seconde dose du vaccin contre la rougeole, soit à l'âge de 18 mois ou au moment de l'entrée à l'école, et au moins 1 mois après la deuxième dose. On n'estime pas nécessaire d'administrer une deuxième dose pour éliminer la rubéole congénitale, mais cela ne peut faire de tort et peut être bénéfique pour les sujets qui ne répondent pas à la primovaccination (1 % à 3 % des sujets).

## Adolescents et adultes

On doit administrer le vaccin contre la rubéole à toutes les adolescentes ainsi qu'à toutes les femmes en âge de procréer, sauf si celles-ci ont une preuve de leur immunité, soit un certificat de vaccination antérieure ou un titre d'anticorps décelé en laboratoire. Il faut évaluer l'immunité lors de la première consultation. Si aucun document ne prouve que la patiente a déjà été immunisée contre la rubéole, il faut lui administrer une dose de vaccin contre la rubéole, de préférence en association avec les vaccins RRO, étant donné qu'une forte proportion de femmes non vaccinées contre la rubéole peuvent aussi être réceptives à la rougeole.

Des antécédents cliniques de rubéole ne sont pas un indicateur fiable d'immunité.

Il faut s'efforcer par tous les moyens d'immuniser les adolescentes et les femmes nées dans des pays où la vaccination contre la rubéole est limitée (voir la section Épidémiologie) le plus tôt possible après leur arrivée au Canada ou, dans le cas des femmes enceintes lors de la consultation, au début du post-partum.

Comme le tiers des cas de rubéole congénitale surviennent au cours de la deuxième grossesse ou de grossesses subséquentes, il est particulièrement important que toutes les femmes jugées réceptives durant une grossesse reçoivent le vaccin contre la rubéole (de préférence le vaccin associé RR ou RRO) au début du post-partum. Toutes les mesures doivent être prises pour vacciner les femmes avant leur congé de l'hôpital. Les études effectuées au Canada, aux États-Unis et au Royaume-Uni révèlent qu'une large proportion de femmes réceptives à la rubéole ne sont pas vaccinées pendant le post-partum. Il est apparu que les politiques réglementaires des hôpitaux étaient efficaces pour accroître les taux d'immunisation post-partum.

Dans les établissements d'enseignement, comme les écoles, les collèges et les universités, on accordera une attention particulière aux travailleuses et aux étudiantes en âge de procréer qui sont réceptives, en raison du risque d'exposition relativement élevé.

Dans les établissements de santé, on examinera attentivement le statut immunitaire des employées en âge de procréer et l'on procédera à la vaccination de toutes celles qui n'ont pas de preuve d'immunité. Les sujets réceptifs des deux sexes qui risquent d'exposer les femmes enceintes à la rubéole devront également recevoir le vaccin.

## Doses de rappel et revaccination

Les taux d'anticorps élaborés en réponse aux vaccins antirubéoleux diminuent avec le temps, mais cette baisse n'a peut-être pas beaucoup d'importance étant donné que la protection contre la virémie est généralement assurée par un titre d'anticorps décelable, si faible soit-il. On ne connaît par encore la durée de la protection, mais certaines études indiquent que l'immunité tant cellulaire qu'humorale serait supérieure à 20 ans. On ne juge pas nécessaire de donner des doses de rappel; mais comme elles ne sont pas nocives, elles peuvent avoir un léger effet protecteur dans la population.

## Examens sérologiques

**Pré-vaccination :** Tout document attestant l'administration d'une dose de vaccin contre la rubéole est considéré comme une preuve d'immunité. Le dépistage sérologique chez les personnes ne pouvant fournir de preuve d'immunité n'est ni nécessaire ni recommandé, car on pourrait autrement rater une occasion de vacciner.

**Post-vaccination :** Les examens sérologiques ne sont pas nécessaires après l'immunisation. Aux femmes en âge de procréer qui ne peuvent prouver avoir déjà été vaccinées et qui s'avèrent non immunes après un examen sérologique, on proposera une dose de vaccin contenant le virus de la rubéole. On pourra aussi offrir à celles qui ont déjà été vaccinées, mais se révèlent non immunes à la sérologie, de se faire vacciner; les tests risquent toutefois d'être faussement négatifs. Il n'est pas nécessaire de répéter l'immunisation même si les tests sérologiques subséquents sont également négatifs, étant donné que ce genre de sujets présente habituellement d'autres preuves d'immunité contre la rubéole.

**Vaccination prénatale :** Les épreuves sérologiques de recherche des anticorps contre le virus de la rubéole devraient faire partie des soins prénatals courants dans le cas des femmes qui ne disposent d'aucun document prouvant leur immunité ou une vaccination antérieure. D'après les examens prénatals effectués en Ontario et au Québec, les taux de séro-réceptivité dans ces provinces se situeraient respectivement à 7 % et entre 7 % et 11 %.

## Conditions d'entreposage

Les vaccins contenant le virus de la rubéole doivent être conservés au réfrigérateur à une température de 2 °C à 8 °C. Une fois reconstitués, ils doivent être administrés dans les plus brefs délais.

## Administration simultanée avec d'autres vaccins

Les vaccins contenant le virus de la rubéole peuvent être administrés en même temps, mais pas sur le même site anatomique que le DCT systématiquement administré aux enfants à l'âge de 18 mois et lors de leur entrée à l'école, de même qu'en même temps que le vaccin contre le tétanos et la diphtérie chez les adultes. Lorsqu'ils sont administrés avec des vaccins contenant un virus vivant autres que les vaccins contre la rougeole et les oreillons, les vaccins contenant le virus de la rubéole doivent être administrés à un point d'injection distinct ou, si possible, séparément, à 4 semaines d'intervalle.

## Effets secondaires

Une éruption et une adénopathie surviennent à l'occasion. On peut observer une arthrite et des arthralgies transitoires aiguës entre 1 et 3 semaines après la vaccination, persistant généralement pendant 1 à 3 semaines; les récurrences sont rares. Ces effets sont peu fréquents chez les enfants, mais leur fréquence et leur gravité augmentent avec l'âge, et ils sont plus courants chez les femmes pubères, qui présentent une arthralgie

dans 25 % des cas et des signes et symptômes rappelant l'arthrite dans 10 % des cas après l'immunisation avec la souche RA 27/3. D'après des études publiées récemment, rien ne prouve que les femmes recevant le vaccin antirubéoleux de souche RA 27/3 courent plus de risque de voir réapparaître des arthropathies chroniques ou des troubles neurologiques. En de rares occasions, on a observé des douleurs ou des paresthésies aux extrémités, dont la durée variait entre 1 semaine et 3 mois. Il reste néanmoins que la fréquence et la gravité des effets secondaires sont moins importantes que celles qu'on observe après la maladie naturelle. Les effets secondaires graves sont rares. Un nombre croissant d'études donnent à penser qu'il y aurait une prédisposition génétique aux manifestations articulaires après l'immunisation contre la rubéole. Ces manifestations sont toutefois plus graves après l'infection naturelle et l'immunisation est indiquée chez ces personnes.

## Contre-indications

Il faut éviter d'administrer le vaccin vivant contre la rubéole durant la grossesse à cause du risque théorique de rubéole congénitale chez le fœtus.

Il ne faut pas administrer le vaccin contre la rubéole aux personnes qui sont hypersensibles à certains produits utilisés dans la préparation du vaccin, comme les antibiotiques, notamment en cas d'hypersensibilité anaphylactique à la néomycine. On dispose de preuves solides indiquant que l'administration systématique des vaccins RRO à tous les enfants allergiques aux œufs est sans danger. On a constaté que moins de 2 enfants allergiques aux œufs vaccinés sur 1 000 risquaient d'avoir une réaction anaphylactique à ces vaccins (voir le chapitre sur le Vaccin contre la rougeole pour en savoir davantage).

## Précautions

Il faut conseiller aux femmes en âge de procréer d'éviter de devenir enceintes pendant le mois suivant la vaccination. Cette recommandation se fonde sur la durée de la virémie après l'infection naturelle et sur des preuves de l'innocuité du vaccin.

Il peut arriver à l'occasion que le vaccin contre la rubéole soit administré à une femme qui ne sait pas qu'elle est enceinte ou qui devient enceinte peu après la vaccination. Il y a alors lieu de rassurer ces femmes en leur disant qu'aucun effet néfaste n'a été observé chez les enfants de 700 femmes réceptives qui ont été vaccinées pendant leur grossesse et qui ont mené leur grossesse à terme. Même si, en théorie, on ne peut exclure totalement le risque de tératogénicité, en pratique, ce risque est minime. Par conséquent, il n'y a pas lieu de conseiller une interruption de grossesse à une femme enceinte qui aurait reçu un vaccin durant la grossesse ou au cours du mois précédent.

L'allaitement n'est pas une contre-indication de la vaccination contre la rubéole. S'il est vrai qu'on a isolé le virus provenant du vaccin dans le lait maternel et que ce virus est transmissible, on n'a observé aucun cas de maladie chez les nourrissons.

Comme tous les autres vaccins vivants, le vaccin contre la rubéole ne doit pas être administré aux malades dont les mécanismes immunitaires sont altérés par suite d'une maladie ou d'un traitement, sauf dans des circonstances exceptionnelles (voir la



section Immunisation des sujets immunodéprimés). Ces vaccins sont généralement administrés pour conférer une protection contre la rougeole. La réponse immunitaire de ces sujets est parfois altérée. On peut administrer le vaccin contre la rubéole aux personnes infectées par le VIH qui ne sont pas gravement immunodéprimées et chez qui le vaccin n'a pas été associé à des effets secondaires graves.

## Autres considérations

On a isolé de petites quantités de souche du vaccin dans le nasopharynx de certains sujets vaccinés, de 7 à 28 jours après la vaccination, mais le risque de transmission aux contacts semble très faible. Après bien des années d'utilisation du vaccin, seuls quelques cas de transmission possible ont été documentés, et dans un seul cas est-on certain par des tests sérologiques que le contact était auparavant immun. Le vaccin peut donc être administré sans danger aux personnes qui seront en contact avec une femme enceinte réceptive ou des personnes immunodéprimées.

L'administration d'immunoglobulines anti-Rho (D) peut entraver la réponse immunitaire au vaccin contre la rubéole. Dans le cas des femmes non immunisées qui reçoivent des immunoglobulines anti-Rho (D) pendant le post-partum, il est recommandé d'administrer en même temps le vaccin contre la rubéole et de procéder à une épreuve sérologique 3 mois plus tard afin de déterminer leur statut immunitaire, ou d'administrer le vaccin 3 mois après l'accouchement et de procéder à un contrôle ultérieur.

Il ne faut pas administrer le vaccin dans les 2 semaines qui précèdent une injection d'immunoglobulines. Lorsqu'une personne a reçu des immunoglobulines, il faut reporter le vaccin contre la rubéole de 3 mois; il faut le reporter de 5 mois si ce vaccin est associé au RRO (voir le chapitre sur les Produits d'immunisation passive). Il a toutefois été démontré qu'une transfusion de sang antérieure ou simultanée n'entrave généralement pas la réponse au vaccin contre la rubéole. Dans ces cas, cependant, il est recommandé de procéder à une épreuve sérologique 6 à 8 semaines après la vaccination afin de déterminer le statut immunitaire du sujet. Si le sujet est séronégatif, une seconde dose du vaccin doit lui être administrée.

## Immunisation passive

L'efficacité des immunoglobulines dans la prophylaxie post-exposition de la rubéole est inconnue et, à ce titre, n'est pas recommandée.

## Mesures de lutte contre les éclosions

Au cours des éclosions de la maladie, il faut administrer le vaccin rapidement aux personnes à risque qui n'ont pas été vaccinées ou n'ont pas de preuve d'immunité, sans leur faire subir préalablement d'épreuves sérologiques. Des antécédents cliniques de rubéole ne constituent pas un indicateur fiable d'immunité.

S'il est vrai que la vaccination contre la rubéole n'est pas efficace lorsqu'elle est administrée après une exposition, il reste qu'elle n'est pas dommageable. Elle confèrera une protection future si le sujet n'a pas été infecté lors de cette exposition.

## Surveillance

Tous les cas confirmés ou présumés de rubéole ou de rubéole congénitale doivent être signalés aux autorités sanitaires locales, provinciales ou territoriales compétentes. En plus de cette surveillance passive, on surveille la rubéole congénitale par l'entremise du programme de surveillance de la Société canadienne de pédiatrie.

La confirmation en laboratoire se fait par des méthodes sérodiagnostiques ou par culture. Le diagnostic spécifique est particulièrement important pour les cas suspects qui ont des contacts avec des femmes enceintes et pour les cas suspects de rubéole congénitale, de même que pendant les éclosions. Une élévation significative du titre des anticorps dans les sérums prélevés pendant la phase aiguë et pendant la convalescence est un indice qui confirme la rubéole. Le premier spécimen doit être prélevé dans les 7 jours qui suivent l'apparition de la maladie et le second, 10 jours après le premier. On obtient parfois une confirmation rapide en mettant en évidence des IgM spécifiques dans un échantillon de sérum prélevé dans un délai de 3 jours à 1 mois après l'apparition de l'érythème. Les résultats peuvent être faussement négatifs si le sérum est prélevé trop tôt ou trop tard après la fin de la maladie clinique; on obtient par ailleurs souvent des résultats faussement positifs étant donné que le test n'a qu'une faible valeur prédictive positive hors du contexte d'une éclosion.

L'infection congénitale peut être confirmée par isolement du virus présent dans l'urine du nourrisson ou dans ses sécrétions nasopharyngées, par la détection des IgM contre le virus de la rubéole dans le sang ou par la persistance des anticorps dirigés contre le virus après l'âge de 3 mois. On peut se renseigner auprès du laboratoire régional de santé publique afin de connaître les diverses méthodes de diagnostic de la rubéole qui y sont offertes et leur applicabilité.

## Références choisies

- Balfour HH, Groth KE, Edelman CK et coll. *Rubella viraemia and antibody responses after rubella vaccination and reimmunization*. Lancet 1981;1:1078-80.
- Bottiger M, Morsgren M. *Twenty years' experience of rubella vaccination in Sweden: 10 years of selective vaccination (of 12-year-old girls and of women postpartum) and 13 years of a general two-dose vaccination*. Vaccine 1997;15(14):1538-44.
- Enders G, Nickerl-Pacher U, Miller E et coll. *Outcome of periconceptional maternal rubella*. Lancet 1988;1:1445-47.
- Gyorkos TW, Tannenbaum TN, Abrahamowicz M et coll. *Evaluation of rubella screening in pregnant women*. Can Med Assoc J 1998;159(9):1091-97.
- Kimerlin DW. *Rubella immunization*. Pediatr Ann 1997;26(6):366-70.
- Libman MD, Behr MA, Martel N et coll. *Rubella susceptibility predicts measles susceptibility: implications for postpartum immunization*. Clin Infect Dis 2000;31(6):1501-3.
- Macdonald A, Petaski K. *Éclosion de rubéole chez des élèves d'une école secondaire — Selkirk, Manitoba*. RMTCC 1997;23:97-101.
- Mitchell LA, Tingle AJ, Grace M et coll. *Rubella virus vaccine associated arthropathy in postpartum immunized women: influenza of preimmunization serologic status on development of joint manifestations*. J Rheumatol 2000;27(2):418-23.

- Mitchell LA, Tingle AJ, Decarie D et coll. *Identification of rubella virus T-cell epitopes recognized in anamnestic response to RA27/3 vaccine; associations with boost in neutralizing antibody titer.* Vaccine 1999;17(19):2356-65.
- Mitchell LA, Tingle AJ, MacWilliam L et coll. *HLA-DR class II associations with rubella vaccine-induced joint manifestations.* J Infect Dis 1998;177(1):5-12.
- Parkman PD. *Making vaccination policy: the experience with rubella.* Clin Infect Dis 1999;28(suppl 2):S140-6.
- Ray P, Black S, Shinefield H et coll. *Vaccine Safety Datalink Team. Risk of chronic arthropathy among women after rubella vaccination.* JAMA 1997;278(7):551-56.
- Stevenson J, Murdoch G, Riley A et coll. *Implementation and evaluation of a measles/rubella vaccination campaign in a campus university in the UK following an outbreak of rubella.* Epidemiol Infect 1998;121(1):157-64.
- Tingle AJ, Mitchell LA, Grace M et coll. *Randomised double-blind placebo controlled study on adverse effects of rubella immunisation in seronegative women.* Lancet 1997;349(9061):1277-81.
- Tookey PA, Peckham CS. *Surveillance of congenital rubella in Great Britain, 1971-96.* BMJ 1999;318:769-70.
- Tookey PA, Jones G, Miller BH et coll. *Rubella vaccination in pregnancy.* CDR (Lond Engl Rev) 1991;1(8):R86-8.
- Valiquete L, Saintonge F, Carsley J et coll. *Enquête sur la vaccination antirubéoleuse en post-partum, Montréal, Laval, et Montérégie, Québec, 1992.* RMTC 1996;22:38-40.
- Weibel RE, Benor DE. *National Vaccine Injury Compensation Program, US Public Health Service, Rockville, Maryland 20857, USA.* Arthritis Rheum 1996;29(9):1529-34; published erratum in Arthritis Rheum 1996;29(11):1930.

## Vaccin contre la typhoïde

La fièvre typhoïde est causée par *Salmonella typhi* qui, contrairement à la plupart des autres espèces du genre *Salmonella*, n'infecte que les humains et entraîne souvent une grave maladie systémique. Le micro-organisme est généralement transmis par des aliments qui ont été contaminés par les excréments ou l'urine de personnes atteintes de la maladie ou de porteurs de *S. typhi*. Le taux de létalité de la maladie varie de 16 % chez les cas non traités à 1 % chez ceux qui reçoivent une antibiothérapie appropriée. De 2 % à 5 % des cas deviennent des porteurs chroniques, excréant parfois des bactéries dans leurs selles pendant des années. Le risque de maladie grave est supérieur chez les personnes immunodéprimées (p. ex., à cause du VIH) ou chez celles qui produisent moins d'acide gastrique.

### Épidémiologie

Dans les régions endémiques (comme l'Afrique, l'Asie, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud), on a longtemps considéré que le groupe d'âge le plus touché par la fièvre typhoïde était celui des jeunes de 5 à 19 ans. L'incidence selon l'âge varie toutefois d'un pays à l'autre, et des taux élevés de morbidité et de mortalité ont été signalés chez des enfants de < 5 ans dans certaines régions. Les enfants < 2 ans sont très rarement touchés. Plusieurs facteurs peuvent expliquer la faible incidence, du moins en apparence, de la fièvre typhoïde chez les très jeunes enfants, notamment les modifications de la réponse immunitaire selon l'âge, la présence de formes atypiques ou moins sévères de la maladie dans cette population et la sous-déclaration. Quelles qu'en soient les causes, cette observation est importante au regard de nos connaissances incomplètes sur l'immunogénicité et l'efficacité du vaccin dans ce groupe d'âge.

L'incidence de la fièvre typhoïde est très faible dans les pays industrialisés. Au Canada, on a signalé en moyenne 70 cas par année au cours des 5 dernières années. La faible incidence observée dans les pays industrialisés est attribuable à l'existence de bonnes conditions de vie, et en particulier à la qualité de l'eau potable et au traitement des eaux usées. Les taux sont faibles et sont demeurés bas sans que la vaccination n'ait joué de rôle.

Les Canadiens courent le plus grand risque de contracter la fièvre typhoïde lorsqu'ils voyagent dans des pays ou des régions susceptibles d'avoir de mauvaises conditions d'hygiène. Les personnes qui se rendent dans ces pays ou ces régions ne courent cependant pas toutes un risque nettement accru. En fait, le risque de souffrir de fièvre typhoïde est minime dans de nombreuses conditions de voyage en pays en développement (p. ex., hôtels de la classe affaires, centres de conférences et hôtels de villégiature). Le risque maximal semble être associé à l'exposition à des aliments et à des boissons offerts dans des milieux non contrôlés (p. ex., marchés publics, vendeurs de rue, restaurants privés et familles). Même des visites relativement courtes à des amis et à des parents peuvent exposer les voyageurs canadiens (ce que l'on appelle le groupe des «visites à des amis ou parents» ou VAP) à un risque important de fièvre typhoïde dans certaines régions.

Peu importe la destination et les conditions de séjour, l'immunisation contre la fièvre typhoïde ne remplace pas les précautions à prendre dans le choix et la manipulation de l'eau et des aliments. Les vaccins disponibles n'assurent qu'une protection de 50 % à 60 % et ne préviennent pas la maladie chez les personnes qui ingèrent une grande quantité de micro-organismes. On peut raisonnablement s'attendre toutefois à ce que l'immunisation réduise le risque de fièvre typhoïde chez les personnes en bonne santé qui se rendent dans des régions d'endémie ou d'épidémie.

## Préparations vaccinales homologuées

Il existe actuellement deux types de vaccins contre la fièvre typhoïde.

### Vaccin polysaccharidique capsulaire à administration parentérale

Ce vaccin est une solution injectable d'antigène Vi (virulence) préparée à partir d'un polysaccharide capsulaire (ViCPS) de la souche TY2 de *S. typhi*. Le vaccin est fabriqué par Aventis Pasteur et est distribué au Canada sous le nom de Typhim Vi<sup>MC</sup>. Chaque dose de 0,5 mL de vaccin contient 25 µg de polysaccharide purifié.

### Vaccin vivant atténué à administration orale

Ty21a est une souche atténuée de *S. typhi* dérivée par mutagenèse chimique. Cette bactérie a perdu certains facteurs de virulence et ne se réplique que pendant une période restreinte chez des hôtes humains. Le vaccin est produit par le Swiss Serum and Vaccine Institute et prend la forme de capsules à enrobage entérique (quatre doses contenant des bactéries lyophilisées) ou de sachets en feuille d'aluminium (trois doses de bactéries lyophilisées). Bien que les deux préparations soient disponibles actuellement, la préparation en capsules sera probablement éclipsée dans les années à venir par la préparation en sachet, qui est plus simple. Les deux préparations contiennent une solution tampon visant à permettre aux bactéries atténuées de traverser la barrière que constitue l'acide gastrique. Les composantes incluses dans ces vaccins sont énumérées dans le tableau.

## Efficacité et immunogénicité

### Vaccin polysaccharidique capsulaire à administration parentérale

Le vaccin parentéral stimule la production d'anticorps spécifique (c.-à-d. multiplication  $\geq$  par quatre du titre d'anticorps) chez environ 93 % des adultes en bonne santé. Des essais comparatifs ont montré une corrélation entre la réponse sérologique au vaccin et la protection immunitaire. Deux essais comparatifs randomisés à double insu de ViCPS, effectués sur le terrain dans des régions endémiques ont révélé des taux de protection immunitaire de 55 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % 30 %-71 %). On n'a pas étudié systématiquement l'efficacité du vaccin ViCPS chez les habitants de pays industrialisés qui voyagent dans des régions endémiques ni chez les enfants de < 5 ans. Le ViCPS n'a pas non plus fait l'objet d'études chez les enfants de < 1 an. Le degré de protection immunitaire qu'il confère aux personnes qui ont déjà reçu des préparations parentérales ou

## Composantes du vaccin vivant atténué contre la fièvre typhoïde à administration orale

Préparation	Capsules	Sachets (reconstitué)
<i>S. typhi</i> viable Ty21a	2-10 x 10 <sup>9</sup> ufc*	2-10 x 10 <sup>9</sup> ufc
<i>S. typhi</i> non viable Ty21a	5-60 x 10 <sup>9</sup> ufc*	5-60 x 10 <sup>9</sup> ufc*
Mélange d'acides aminés	0,8-2,1 g	0,8-15 mg
Acide ascorbique	0,6-1,6 mg	0,6-10 mg
Aspartame	†	20-30 mg
Lactose	135,8-166,6 mg	1,68-2,31 g
Stéarate de magnésium	3,4-4,2 mg	†
Bicarbonate de sodium	†	2,4-2,9 g
Saccharose	16,7 – 41,7 mg	15-250 mg
* Unités formant colonie		
† Non disponibles		

orales du vaccin n'a pas été établi. Même si les titres d'anticorps chutent avec le temps après la vaccination, on estime que l'immunité conférée par Typhim Vi<sup>MC</sup> persiste de 2 à 3 ans.

Des souches virulentes de *S. typhi* ne contenant pas l'antigène Vi ont été signalées dans certaines régions du monde. Il est peu probable que Typhim Vi<sup>MC</sup> puisse assurer une protection contre ces isolats rares. De nouveaux vaccins conjugués Vi ayant une plus grande efficacité chez les adultes et les enfants pourraient voir le jour sous peu.

### Vaccin vivant atténué à administration orale

Le vaccin Ty21a induit une réponse immunitaire à médiation cellulaire et entraîne la production d'anticorps sécrétoires et humoraux. Comme les personnes en bonne santé n'excrètent pas de micro-organismes de souche vaccinale dans leurs selles, il n'y a pas de transmission secondaire de l'infection. Comme il est possible, en principe, que des vaccinés ayant un système immunitaire anormal excrètent temporairement des micro-organismes de souche vaccinale, les personnes immunosupprimées ne devraient pas recevoir le vaccin oral.

Dans les études comportant l'administration d'au moins trois doses de la préparation capsulaire du vaccin dans les régions où la fièvre typhoïde est endémique, on peut s'attendre à une protection immunitaire de 51 % (IC à 95 % 35 %-63 %). Les données recueillies sur la préparation liquide du vaccin dans les essais sur le terrain sont moins complètes, mais celles que l'on possède indiquent qu'elle est au moins aussi efficace que la préparation en capsules. Les vaccins oraux semblent moins bien prévenir la maladie chez les enfants de 5 à 9 ans (17 % à 19 %) que chez les enfants plus âgés (54 % à 72 % chez les enfants de 10 à 19 ans). L'administration de trois doses du vaccin induit

la production d'anticorps protecteurs qui sont détectables pendant 3 ou 4 ans et qui peuvent persister plus longtemps chez certaines personnes.

On ne dispose d'aucune donnée sur l'efficacité du vaccin ni sur la durée de la protection qu'il assure aux voyageurs de pays industrialisés ou aux enfants de < 5 ans (préparation en capsules) ou de < 3 ans (préparation liquide). Il n'y a pas non plus de rapports sur la protection immunitaire que confère le vaccin oral aux personnes qui ont déjà reçu un vaccin parentéral. L'efficacité des vaccins Ty21a contre les isolats rares qui ne contiennent pas l'antigène Vi demeure inconnue.

## Indications

La vaccination systématique contre la fièvre typhoïde n'est pas recommandée au Canada. On devrait toutefois envisager une vaccination sélective chez les groupes suivants :

- Les voyageurs qui seront exposés de façon prolongée (> 4 semaines) à des aliments ou à de l'eau potentiellement contaminés, en particulier les personnes qui se rendent dans des petites villes, des villages ou des régions rurales de pays où l'incidence de la maladie est élevée. Les personnes logées ou en visite chez des membres de la famille dans ces régions sont particulièrement à risque. La vaccination systématique n'est toutefois pas recommandée dans le cas des voyages d'affaires ou des séjours de courte durée (< 4 semaines) dans des hôtels de villégiature de ces pays.
- Les voyageurs qui secrètent peu d'acide gastrique ou qui n'en secrètent pas du tout.
- Les personnes qui sont en contact étroit ou constant avec un porteur de *S. typhi*.
- Les travailleurs de laboratoire qui manipulent souvent des cultures de *S. typhi*. Les techniciens qui travaillent dans des laboratoires de microbiologie effectuant des analyses courantes n'ont pas besoin de ce vaccin.

La vaccination contre la fièvre typhoïde n'est pas systématiquement recommandée pour les travailleurs des usines d'épuration, pour les populations qui font face à une éclosion provenant d'une même source, pour les gens qui fréquentent des colonies de vacances ou des camps de travail ni pour les gens vivant dans des régions touchées par des catastrophes naturelles (p. ex., une inondation) où la maladie n'est pas endémique. Elle n'est pas non plus recommandée comme mesure de lutte contre les éclosions de fièvre typhoïde au Canada. Le vaccin contre la fièvre typhoïde ne confère pas une protection absolue contre la maladie. Cette protection peut être annulée par un inoculum important de *S. typhi*. C'est pourquoi il faut informer les voyageurs que le vaccin n'est qu'une mesure de prévention complémentaire de la fièvre typhoïde dans les situations à risque élevé et que la prudence dans le choix de l'eau et des aliments revêt une importance primordiale.

## Entreposage et voie d'administration

### Vaccin polysaccharidique capsulaire Vi à administration parentérale

Pour les adultes et les enfants de > 2 ans, on recommande l'administration d'une seule dose de 0,5 mL (25 µg) par voie intramusculaire. Le calendrier idéal des doses de rappel n'a pas été établi, mais le fabricant recommande d'administrer des doses de rappel tous les 3 ans si le risque d'exposition persiste ou se présente de nouveau. On ne dispose d'aucune donnée sur l'utilisation de ce vaccin comme dose de rappel chez les personnes qui avaient déjà reçu d'autres vaccins. Il reste toutefois qu'une dose unique de vaccin à l'intervalle indiqué devrait rétablir la protection.

### Vaccin oral contre la typhoïde (Ty21a) – préparation en capsules

Les adultes et les enfants de > 5 ans devraient prendre au total quatre capsules à enrobage entérique (Vivotif<sup>MC</sup>, Berna Vaccine) à raison d'une capsule aux 2 jours. Chaque capsule devrait être prise à jeun avec un liquide dont la température ne dépasse pas 37 °C. Les capsules doivent être conservées au réfrigérateur (à une température de 2 °C à 8 °C) jusqu'à l'utilisation. Même si la réfrigération est recommandée, cette préparation est stable pendant une période maximale de 7 jours à une température de 20 °C à 25 °C. Il faut prendre les quatre capsules pour obtenir la protection maximale.

### Vaccin oral contre la typhoïde (Ty21a) – préparation liquide

La préparation liquide (Vivotif L<sup>MC</sup>, Berna Vaccine) est homologuée pour les adultes et les enfants de > 3 ans. Chaque emballage contient trois sachets en feuille d'aluminium dont une moitié renferme le vaccin lyophilisé et l'autre moitié, la solution tampon. Le contenu des deux moitiés du sachet doit être mélangé avec un liquide dont la température ne dépasse pas 37 °C, et le mélange dilué vaccin-solution tampon doit être pris à jeun. Il faut répéter cette procédure tous les 2 jours pour un total de trois doses. Les sachets doivent être conservés au réfrigérateur (à une température de 2 °C à 8 °C) jusqu'à l'utilisation. Même si la réfrigération est recommandée, cette préparation est stable dans les sachets pendant au moins 48 heures à une température de 20 °C à 25 °C. Le vaccin est moins stable une fois reconstitué et devrait être bu immédiatement après la reconstitution (dans un délai de 1 heure). Il faut prendre les trois doses pour obtenir la protection maximale.

## Doses de rappel

Il existe relativement peu de données permettant de formuler des recommandations sur la fréquence des doses de rappel ou l'intervalle à respecter entre ces doses pour les Canadiens vivant à l'étranger et les voyageurs. Il y a néanmoins tout lieu de s'attendre à ce que l'administration périodique de doses de rappel (p. ex., tous les 2 ou 3 ans pour la préparation parentérale et tous les 3 ou 4 ans pour les préparations orales) aux personnes continuellement à risque augmente les titres d'anticorps et la protection. Aucune donnée ne permet de déterminer si les vaccins contre la fièvre typhoïde sont



interchangeables, mais on présume que toutes les préparations disponibles peuvent renforcer l'immunité quel que soit le vaccin utilisé au départ.

## Administration simultanée d'autres vaccins

Même si toutes les combinaisons possibles n'ont pas été spécifiquement étudiées, il n'y a pas d'interaction connue entre le vaccin ViCPS et certains vaccins recommandés pour les voyageurs, tels que les vaccins contre l'hépatite A, contre la fièvre jaune et contre l'hépatite B. La préparation liquide du vaccin oral contre la typhoïde peut être administrée en même temps que le vaccin oral contre le choléra, et cette préparation associée est maintenant disponible (Colertif Berna)\*. Au moins 8 heures doivent s'écouler entre l'administration de la préparation en capsules du vaccin oral contre la fièvre typhoïde et celle du vaccin oral contre le choléra. D'autres préparations associées destinées aux voyageurs (p. ex., le vaccin contre l'hépatite A associé au vaccin contre la fièvre typhoïde Vi) seront probablement disponibles sous peu.

## Commentaires sur les deux préparations orales

Les antibiotiques qui sont efficaces contre *S. typhi* ou d'autres espèces du genre *Salmonella* (p. ex., pénicillines à large spectre, céphalosporines, fluoroquinolones, triméthoprime-sulfaméthoxazole) peuvent nuire à la réplication de la bactérie de souche vaccinale. La vaccination des personnes prenant ce type d'antibiotiques devrait donc être reportée à au moins 48 heures après la fin de l'antibiothérapie. La chimioprophylaxie du paludisme (p. ex., proguanil, méfloquine) peut également nuire à la réplication de la bactérie de souche vaccinale ou à la présentation de l'antigène (p. ex., chloroquine). Idéalement, la vaccination contre la fièvre typhoïde devrait être terminée avant que la chimioprophylaxie du paludisme ne débute. Si la vaccination doit être administrée durant la prophylaxie avec l'un de ces antipaludéens, il faut prévoir un intervalle d'au moins 8 heures entre la prise du vaccin oral et celle de l'antipaludéen.

Des écarts mineurs par rapport au calendrier recommandé ne devraient pas affecter l'efficacité de l'une ou l'autre des préparations orales du vaccin contre la fièvre typhoïde. Toutefois s'il est jugé nécessaire de reprendre la série parce que l'intervalle entre les doses était trop long (> 4 jours), l'administration d'une nouvelle série complète de vaccins ne serait pas considérée comme dommageable. Bien que l'observance puisse poser un problème puisqu'il s'agit de produits auto-administrés, des données récentes indiquent que le plupart des voyageurs prennent bien les vaccins si on leur en a clairement expliqué le mode d'emploi.

## Effets secondaires

Le vaccin parentéral ViCPS est beaucoup moins réactogène que le vaccin parentéral antérieur (bactéries entières). Une méta-analyse récente révèle qu'environ 4 % des personnes vaccinées ont des réactions locales (p. ex., douleur, rougeur, œdème) (IC à 95 % 1,3 %-10 %) et qu'environ 1 % seulement des personnes vaccinées ressentent des effets généralisés comme la fièvre (IC à 95 % 0,1 %-12,3 %). La quasi-totalité des données sur

\* Cette préparation associée n'est pas disponible présentement, et le fabricant n'a pas l'intention d'assurer la disponibilité d'un tel produit.

les effets secondaires de l'administration du vaccin polysaccharidique Vi ont été recueillies au cours d'études portant sur des enfants et des jeunes adultes (< 25 ans).

Les effets secondaires reliés à l'administration des préparations orales sont aussi relativement rares et bénins. Il est peu fréquent que des réactions locales, telles que des vomissements (2,1 %, IC à 95 % 0,6 %-7,8 %) et de la diarrhée (5,1 %, IC à 95 % 1,7 %-14,5 %), empêchent de mener à terme la prise du vaccin. Une fébricule peut être observée chez environ 2 % des personnes vaccinées (IC à 95 % 0,7 %-5,3 %). Des rapports de cas récents indiquent que les vaccins Ty21a pourraient, dans des cas très rares, prédisposer les personnes vaccinées à l'arthrite.

## Contre-indications et précautions

Pour ce qui est du vaccin antityphoïdique parentéral ViCPS, la seule contre-indication est une réaction locale ou systémique grave à une dose antérieure de ce vaccin. Le vaccin oral contre la typhoïde est contre-indiqué pour toute personne présentant une hypersensibilité à une des composantes du vaccin ou de la capsule à enrobage entérique. Les vaccins oraux ne devraient pas être administrés aux personnes atteintes d'une affection gastro-intestinale aiguë ou d'une entéropathie inflammatoire.

### Usage chez les enfants

Le ViCPS peut être administré à des enfants de > 2 ans. La préparation en capsules du vaccin oral peut être administrée à des enfants de > 5 ans (s'ils arrivent à avaler ces capsules assez grosses). La préparation liquide du vaccin oral peut être administrée à des enfants de > 3 ans. Comme on l'a mentionné précédemment, la fréquence et la gravité de la fièvre typhoïde chez les enfants de < 5 ans suscite une certaine controverse.

### Vaccination des femmes enceintes et des femmes qui allaitent

Bien qu'il n'y ait pas lieu de croire que le vaccin hautement purifié ViCPS ait des effets secondaires, aucune étude directe n'a été réalisée afin de déterminer son innocuité pendant la grossesse. Par conséquent, il faut soupeser avec soin les avantages du vaccin et ses effets négatifs possibles durant la grossesse. Les vaccins oraux contre la fièvre typhoïde ne devraient pas être administrés aux femmes enceintes. Même si l'on ne dispose pas de données, on peut vraisemblablement penser que tous ces vaccins peuvent être administrés en toute sécurité aux femmes qui allaitent.

### Vaccination d'hôtes immunodéprimés

Les vaccins oraux contre la fièvre typhoïde ne devraient pas être administrés aux personnes immunodéprimées par suite d'une maladie ou d'un traitement, incluant celles qui ont une infection à VIH connue. Dans les foyers comptant de jeunes enfants et des personnes immunodéprimées, il faut rappeler l'importance d'entreposer le vaccin en lieu sûr. Il est à noter que ces préoccupations à l'égard des hôtes immunodéprimés sont purement théoriques et qu'aucun cas d'infection généralisée par la bactérie atténuée n'a été signalé. La capacité de réplication de la souche atténuée demeure restreinte peu importe l'état immunitaire de l'hôte.

## Sommaire des recommandations

- Le vaccin inactivé et le vaccin oral contre la fièvre typhoïde peuvent conférer une protection contre la maladie aux enfants et aux jeunes adultes dans les régions endémiques.
- Il est probable que ces vaccins seront utiles aux Canadiens qui rendent visite à des membres de leur famille dans leur pays d'origine et aux voyageurs canadiens qui font de longs séjours dans des régions où la fièvre typhoïde est endémique.
- Le vaccin inactivé et le vaccin oral antityphoïdique peuvent conférer à tout le moins une certaine protection contre la fièvre typhoïde aux personnes en provenance de régions où la maladie n'est pas endémique et voyageant en régions endémiques.
- Il faudrait offrir le vaccin parentéral ou le vaccin oral aux personnes qui sécrètent moins d'acide gastrique (p. ex., achlorhydrie, médicaments qui réduisent l'acidité gastrique, consommation abusive d'antiacides) et qui se rendent dans des régions où la fièvre typhoïde est endémique.
- Il faudrait administrer le vaccin parentéral contre la fièvre typhoïde aux personnes immunodéprimées et aux femmes enceintes.
- L'administration du vaccin contre la fièvre typhoïde devrait être considérée dans le cadre d'un programme de lutte contre une épidémie de fièvre typhoïde (p. ex., dans des communautés fermées, des camps de réfugiés).
- Il faudrait envisager d'administrer, tous les 2 ou 3 ans dans le cas de la préparation parentérale et tous les 3 ou 4 ans dans le cas des préparations orales, des doses de rappel du vaccin contre la fièvre typhoïde aux Canadiens qui résident à l'étranger et aux personnes qui voyagent souvent.
- Les vaccins contre la fièvre typhoïde peuvent être considérés comme interchangeables pour les doses de rappel.
- Le vaccin contre la fièvre typhoïde n'est pas recommandé pour la grande majorité des personnes qui font des voyages d'affaires et de courts séjours de vacances.
- Dans le cas des Canadiens qui ne voyagent pas, le vaccin contre la fièvre typhoïde est recommandé **UNIQUEMENT** pour les personnes qui manipulent régulièrement ce micro-organisme dans des laboratoires cliniques ou des laboratoires de recherche, les membres de la famille et contacts étroits d'un porteur chronique de *S. typhi*.
- Le vaccin contre la fièvre typhoïde peut aussi assurer une certaine protection dès l'âge de 2 ans (vaccin inactivé) ou 3 ans (préparation liquide du vaccin oral) aux enfants qui séjourneront à l'étranger avec leur famille ou qui feront des séjours prolongés dans des régions endémiques.

## Références choisies

Acharya IL, Lowe CU, Thapa R et coll. *Prevention of typhoid fever in Nepal with the Vi capsular polysaccharide of Salmonella typhi*. N Engl J Med 1987;317:1101-04.

- Barnett ED, Chen R. *Children and international travel: immunizations*. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:988-89.
- CDC. *Typhoid immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)*. *MMWR* 1994;43:RR-14.
- Comité consultatif de la médecine tropicale et de la médecine des voyages (CCMTMV). *Déclaration concernant la fièvre typhoïde et les voyages à l'étranger*. *RMTC* 1994;20:61-2.
- Cryz SJ Jr. *Post-marketing experience with live oral Ty21a vaccine*. *Lancet* 1993;341:49-50.
- Cryz SJ Jr. *Patient compliance in the use of Vivitif Berna™ vaccine, typhoid vaccine, live oral Ty21a*. *J Travel Med* 1998;5:14-17.
- Engels EA, Falagas ME, Lau J et coll. *Typhoid fever vaccines: a meta-analysis of studies on efficacy and toxicity*. *BMJ* 1998;316:110-16.
- Engels EA, Lau J. *Vaccines for preventing typhoid fever*. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;2:CD001261.
- Horowitz H, Carbonaro CA. *Inhibition of the Salmonella typhi oral vaccine strain, TY21a, by melfloquine and chloroquine*. *J Infect Dis* 1992;166:1462-64.
- Ivanoff B, Levine MM, Lambert PH. *Vaccination against typhoid fever: present status*. *Bull WHO* 1994;72:957-71.
- Keitel WA, Bond NL, Zahradnik JMB et coll. *Clinical and serological responses following primary and booster immunization with Salmonella typhi Vi capsular polysaccharide vaccines*. *Vaccine* 1994;12:155-59.
- Klugman KP, Gilbertson IT, Koornhof HJ et coll. *Protective activity of Vi capsular polysaccharide vaccine against typhoid fever*. *Lancet* 1987;2:1165-69.
- Levine MM, Ferrecio C, Black RE et coll. *Comparison of enteric coated capsules and liquid formulation of Ty21a typhoid vaccine in randomized controlled field trial*. *Lancet* 1990;2:891-94.
- Levine MM, Ferrecio C, Black RE et coll. *Large scale field trial of Ty21a live oral typhoid vaccine in enteric-coated capsule formulation*. *Lancet* 1987;1:1049-52.
- Levine MM, Taylor DN, Ferrecio C. *Typhoid vaccine comes of age*. *Pediatr Infect Dis J* 1989;8:374-81.
- Levine MM, Ferrecciio C, Abrego P et coll. *Duration of efficacy of Ty21a, attenuated Salmonella typhi live oral vaccine*. *Vaccine* 1999;17:S22-27.
- Lin FY, Ho VA, Khiem HB et coll. *The efficacy of a Salmonella typhi Vi conjugate vaccine in two-to-five year old children*. *N Engl J Med* 2001;344:1322-3.
- Mahle WT, Levine MM. *Salmonella typhi infection in children younger than 5 years of age*. *Pediatr Infect Dis J* 1993;12:627-31.
- Sinha A, Sazawal S, Kumar R et coll. *Typhoid fever in children aged less than 5 years*. *Lancet* 1999;354:734-37.
- Taylor DN, Levine MM, Kuppens L et coll. *Why are typhoid vaccines not recommended for epidemic typhoid fever?* *J Infect Dis* 1999;180:2089-90.

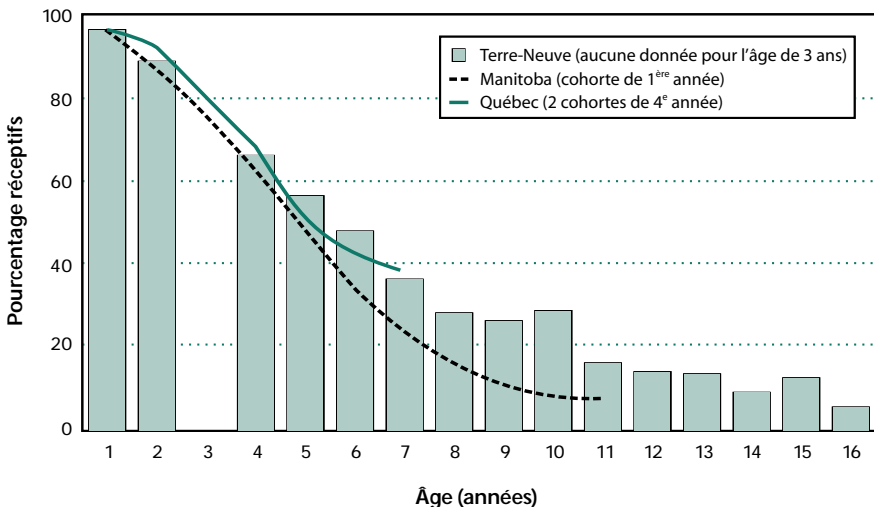
# Vaccin contre la varicelle

Le virus varicelle-zona (VZV) est un virus à ADN de la famille des *Herpesviridae*. À l'instar de tous les autres herpesvirus, le VZV cause une maladie primaire (varicelle), demeure latent dans les ganglions des nerfs sensitifs et peut être réactivé plus tard, entraînant un zona. Le VZV se transmet par contact direct avec le virus présent dans les lésions cutanées ou les sécrétions buccales de même que par voie aérienne. La période d'incubation est de 10 à 21 jours et elle dure habituellement de 14 à 16 jours. La personne infectée commence à être contagieuse 1 à 2 jours avant l'apparition de l'éruption et le reste jusqu'à la formation d'une croûte sur la dernière lésion. Les taux d'attaque chez les contacts familiaux réceptifs sont élevés.

## Épidémiologie

La varicelle est surtout une maladie de l'enfance, 50 % des enfants contractant la maladie avant l'âge de 5 ans et 90 %, avant l'âge de 12 ans. La figure montre les taux estimatifs de prévalence de l'immunité à l'égard de la varicelle, selon l'âge, après une infection naturelle; ces taux se fondent sur les données d'une enquête sérologique menée à Terre-Neuve et d'enquêtes sur les professionnels de la santé au Manitoba et au Québec. Le risque de souffrir de la varicelle au cours de sa vie s'établit à 95 % et le risque d'avoir au moins une réactivation du virus sous forme de zona se situe entre 15 % et 20 %; environ 2 % des cas sont atteints d'un zona disséminé. Les névralgies post-zostériennes persistant plus de 6 mois sont plus fréquentes à un âge avancé et

**Diminution de la réceptivité à la varicelle avec l'âge selon des données d'enquête sur la séroprévalence à Terre-Neuve (1992-1997) et des résultats d'enquêtes sur des dispensateurs de soins effectuées en milieu scolaire au Manitoba (1996-1997) et au Québec (1995-1997)**



Vaccin contre la varicelle

surviennent chez 35 % des sujets de  $\geq 50$  ans. Les personnes issues des tropiques ont moins de chances d'avoir acquis une immunité durant l'enfance et présentent des taux plus élevés de réceptivité à l'âge adulte, en particulier si elles viennent de régions rurales.

La varicelle est souvent considérée comme une maladie assez bénigne chez l'enfant de 0 à 12 ans par ailleurs en bonne santé. Toutefois, c'est de ce groupe d'âge que proviennent non seulement environ 90 % de tous les cas de varicelle, mais également de 80 % à 85 % des consultations médicales associées à la varicelle, de 85 % à 90 % des hospitalisations, près de 50 % des cas mortels et la majorité des coûts annuels, la plupart étant associés aux pertes de productivité des personnes qui en prennent soin.

Au nombre des complications de la varicelle figurent des infections bactériennes secondaires de la peau et des tissus mous, l'otite moyenne, la bactériémie, l'ostéomyélite, l'arthrite septique, l'endocardite, la fasciite nécrosante, le syndrome du choc toxique, l'hépatite bénigne et la thrombocytopenie. Selon des études effectuées au Canada et aux États-Unis, la varicelle accroîtrait par un facteur de 40 à 60 le risque d'une grave infection invasive par le streptocoque bêta-hémolytique du groupe A chez des enfants auparavant en bonne santé. Il existe certaines complications neurologiques rares, par exemple, l'ataxie cérébelleuse et l'encéphalite. Les sujets qui contractent la varicelle à l'adolescence ou à l'âge adulte ou ceux qui sont immunodéprimés risquent plus de souffrir de complications, leurs taux de pneumonie, d'encéphalite et de mortalité étant en effet plus importants. Les taux de létalité sont 10 à 30 fois plus élevés chez les adultes que chez les enfants. Aux É.-U., 5 % des cas mais 55 % des 100 décès dus chaque année à la varicelle surviennent chez les adultes. Au Canada, 71 % des 59 décès attribués à la varicelle entre 1987 et 1997 ont été recensés chez des personnes de  $> 15$  ans.

Il est très rare qu'un enfant soit atteint d'un syndrome de varicelle congénitale après une infection maternelle survenue au premier ou au second trimestre de la grossesse, mais on ne dispose pas d'estimations exactes du risque. Le risque après 20 semaines de gestation serait infime, d'après un petit nombre de rapports de cas. Ce syndrome peut être bénin ou grave. Il peut se manifester par un faible poids à la naissance, des lésions cutanées cicatricielles, des anomalies oculaires, une hypoplasie des membres et une atrophie corticale de même que par diverses autres anomalies. Près du tiers des nourrissons touchés meurent au début de leur deuxième année de vie. Une varicelle maternelle contractée durant la période périnatale (entre 5 jours avant la naissance et 2 jours après) est associée à une varicelle néonatale grave chez 17 % à 30 % des nourrissons ainsi qu'à un taux élevé de létalité chez le nouveau-né.

Les coûts médicaux et sociaux liés à la varicelle au Canada, qui ont été estimés dans une étude multicentrique, s'élèveraient à 122,4 millions de dollars par année, ou à 353 \$ par cas. Quatre-vingt-un pour cent de ce montant a été imputé aux dépenses personnelles et aux coûts liés à la productivité, 9 % au coût des soins médicaux ambulatoires et 10 % au coût des soins médicaux en milieu hospitalier.

## Préparations vaccinales homologuées

Trois vaccins contre la varicelle sont homologués au Canada. Il s'agit de Varivax<sup>®</sup>, Varivax II<sup>®</sup> (Merck Frosst Canada & Company) et Varilrix<sup>®</sup> (GlaxoSmithKline). Chaque vaccin consiste en une préparation lyophilisée contenant le virus vivant atténué de la souche Oka qui a été mis au point au Japon au début des années 70. Seul Varivax II<sup>®</sup> était offert au Canada au moment de la publication du présent Guide.

## Efficacité et immunogénicité

Des études cliniques portant sur des enfants en bonne santé ont mis en évidence la présence d'anticorps anti-VZV détectables chez plus de 99 % des vaccinés 1 à 4 ans après l'administration d'une dose et chez plus de 96 % des personnes 7 à 10 ans après la vaccination, ce degré d'immunité étant comparable à ce que l'on retrouve chez les enfants qui ont contracté une infection naturelle. Plus de 97 % des adultes et des adolescents en bonne santé qui ont reçu deux doses à un intervalle de 4 à 8 semaines affichaient des titres d'anticorps détectables jusqu'à 3 ans plus tard. Dans des essais contrôlés par placebo effectués avant l'homologation du vaccin chez des enfants en bonne santé de 1 à 14 ans, l'effet protecteur observé était de 100 % pour la première année et de 96 % pour la deuxième année suivant l'immunisation. Aucun essai contrôlé par placebo n'a été réalisé chez les adolescents et les adultes.

En pratique, on estime que le vaccin confère une protection de 70 % à 90 % contre la varicelle, peu importe la gravité de la maladie, et une protection de 95 % contre une varicelle grave pendant au moins 7 à 10 ans après la vaccination, soit la période d'observation étudiée jusqu'à maintenant. Les vaccinés qui contractent la varicelle présentent un nombre beaucoup plus faible de lésions (moins de 50, comparativement à plusieurs centaines chez les non-vaccinés) et peu ou pas de fièvre. Dans les cas d'échec vaccinal, la gravité de la maladie ne semble pas augmenter en fonction du temps écoulé depuis la vaccination. Les sujets immunodéprimés par suite d'une maladie ou d'un traitement qui reçoivent le vaccin peuvent ne pas être aussi bien protégés que les personnes en santé.

## Indications

Le vaccin contre la varicelle est recommandé pour les personnes de  $\geq 12$  mois qui sont réceptives. Parce que la plupart des adultes au Canada ont eu la varicelle, il n'est pas nécessaire de leur administrer systématiquement le vaccin. Il y a peut-être lieu d'administrer le vaccin à certains groupes d'adultes, dont on trouvera la liste ci-dessous, le classement ne suivant pas un ordre de priorité.

### Enfants, adolescents et adultes en bonne santé

1. Les enfants de 12 à 18 mois, dans le cadre d'une immunisation systématique, de préférence en même temps que le RRO (nota : si le vaccin contre la varicelle est administré en même temps que le RRO, il devrait être donné avec une aiguille et une seringue distinctes et à un site anatomique différent; s'il n'est pas administré

lors de la même consultation, il faudrait donner le RRO d'abord, puis attendre au moins 28 jours avant d'administrer l'autre vaccin).

2. Les enfants plus âgés et les adolescents réceptifs.
3. Les femmes réceptives en âge de procréer (nota : ce vaccin ne devrait pas être donné durant la grossesse; pour la prise en charge post-exposition durant la grossesse, prière de se reporter au chapitre sur les Produits d'immunisation passive, partie 4).
4. Les travailleurs de la santé réceptifs.
5. Les contacts familiaux réceptifs des sujets immunodéprimés.
6. Les adultes réceptifs qui peuvent être exposés dans leur travail à la varicelle (p. ex., enseignants de jeunes enfants, travailleurs en garderie).
7. Autres adultes réceptifs, en particulier les nouveaux immigrants provenant de pays tropicaux qui risquent plus d'être réceptifs.

### Personnes réceptives à haut risque de varicelle grave ou de complications à cause d'une maladie sous-jacente

1. Les enfants et adolescents qui reçoivent un traitement prolongé à l'acide salicylique.
2. Les personnes atteintes de fibrose kystique du pancréas (mucoviscidose).
3. Les sujets immunodéprimés – considérations spéciales :
  - Le vaccin contre la varicelle ne devrait pas être administré aux personnes souffrant de dyscrasie sanguine, de leucémie (sauf la leucémie aiguë lymphoblastique), de tout type de lymphome, d'autres tumeurs malignes se développant aux dépens de la moelle osseuse ou du système lymphatique, ni aux personnes présentant d'autres déficits de l'immunité à médiation cellulaire ou qui reçoivent un traitement associé à des anomalies des lymphocytes T (p. ex., chimiothérapie intensive, fortes doses de stéroïdes, cyclosporine, azathioprine, méthotrexate, tacrolimus).
  - Il faut consulter un expert en maladies infectieuses avant de vacciner les personnes souffrant d'hypogammaglobulinémie transitoire congénitale, les sujets infectés par le VIH qui ne présentent pas de déficience immunitaire et les greffés ayant reçu un organe plein (le vaccin devrait être administré de 4 à 6 semaines au moins avant la transplantation). Certains enfants infectés par le VIH devraient peut-être être vaccinés s'ils sont asymptomatiques ou présentent des symptômes bénins et s'ils se classent dans la catégorie N1 ou A1 des CDC avec des pourcentages de lymphocytes T CD4+ de  $\geq 25\%$ . Ces enfants admissibles devraient recevoir deux doses du vaccin contre la varicelle à un intervalle de 3 mois. On devrait les encourager à subir une nouvelle évaluation s'ils présentent une éruption varicelliforme après la vaccination.
  - La vaccination des sujets suivants ne comporte aucun risque additionnel ou indu :
    - les patients atteints d'un syndrome néphrotique, ou en hémodialyse ou en dialyse péritonéale, s'ils ne prennent pas de médicaments immunosuppresseurs;



- les patients qui prennent de faibles doses de stéroïdes, p. ex., moins de 2 mg de prednisone/kg par jour jusqu'à concurrence de 20 mg/jour pendant plus de 2 semaines;
- les patients qui prennent des stéroïdes par inhalation ou topiques.

### Utilisation après une exposition et durant une éclosion

Il a été établi que le vaccin contre la varicelle prévenait ou réduisait de façon efficace la gravité de la maladie s'il était administré à une personne réceptive dans les 3 jours, et peut-être jusqu'à un maximum de 5 jours, après une exposition à la varicelle. Cet usage n'a pas été associé à une augmentation des taux d'effets secondaires. L'administration du vaccin contre la varicelle plus de 5 jours après l'exposition ne semble pas être efficace. Il faut songer à administrer le vaccin après l'exposition dans les milieux où il peut être souhaitable de prévenir la survenue de cas secondaires ou de lutter contre une éclosion, tels que les hôpitaux et les garderies. La vaccination post-exposition est particulièrement utile pour prévenir la maladie chez les personnes réceptives qui courent un plus grand risque de complications (p. ex., adultes ou certains sujets immunodéprimés pour lesquels le vaccin est recommandé). Des tests sérologiques de réceptivité n'ont pas à être effectués avant la vaccination lors d'une éclosion, à moins que les circonstances ne l'indiquent.

### Autres considérations

Il n'est pas actuellement indiqué d'administrer le vaccin aux personnes ayant déjà eu la varicelle afin de prévenir le zona, bien que des essais cliniques soient en cours pour vérifier cette indication.

### Calendrier et posologie

**Enfants de 12 mois à 12 ans :** une seule dose donnée après le premier anniversaire.

**Adolescents de  $\geq 13$  ans, et adultes :** deux doses données à un intervalle d'au moins 4 semaines (28 jours). Il n'est pas nécessaire de reprendre le schéma à zéro si l'administration de la seconde dose a été retardée.

La dose de 0,5 mL devant contenir au moins 1 350 unités formatrices de plaques (UFP) de VZV pour Varivax II<sup>®</sup> et pas moins de 10<sup>3,3</sup> UFP pour Varilrix<sup>®</sup>.

### Voie d'administration

Le vaccin lyophilisé contre la varicelle devrait être reconstitué au moyen du diluant fourni à cette fin juste avant d'être administré et devrait être injecté par voie sous-cutanée.

### Doses de rappel et revaccination

On ignore pour le moment s'il est nécessaire d'administrer des doses de rappel. Une étude de suivi portant sur des enfants qui ont été immunisés durant des essais cliniques menés avant l'homologation du vaccin aux États-Unis révèle que la protection dure au

moins 11 ans, et selon des études au Japon, cette protection durerait au moins 20 ans. On est en train de suivre des sujets participant à des essais cliniques pour déterminer s'il est nécessaire de donner des doses additionnelles. On ne sait pas si la protection est moins durable lorsque l'incidence de la varicelle naturelle diminue par suite de l'utilisation du vaccin, les chances d'«immunisation naturelle» étant ainsi réduites. Comme dans le cas des vaccins contre la rougeole et la rubéole (autres vaccins contenant des virus vivants), la protection peut persister toute la vie chez les personnes qui ont présenté une réponse primaire à la vaccination.

## Tests sérologiques

Il existe plusieurs méthodes d'analyse sur le marché pour confirmer l'immunité à l'égard du VZV. Les méthodes les plus répandues sont le dosage immuno-enzymatique (ELISA), le test d'agglutination au latex, utilisant des glycoprotéines du virus comme antigènes. Comme des antécédents de varicelle sont un indicateur très fiable, la réalisation de tests sérologiques avant la vaccination serait le plus rentable chez les adolescents et les adultes qui n'ont jamais eu la varicelle et auxquels il est indiqué d'administrer deux doses du vaccin.

### Avant l'immunisation

Des antécédents fiables de varicelle constituent une bonne preuve de l'immunité et il est peu utile d'administrer le vaccin dans de tels cas. Il faudrait donc demander au sujet avant de le vacciner s'il a déjà eu la varicelle.

Dans le cas des personnes de  $\geq 13$  ans dont on ignore les antécédents de varicelle, il peut être utile d'effectuer des tests sérologiques avant la vaccination pour déterminer si le vaccin est nécessaire. Dans le cadre des programmes de vaccination systématique des adolescents, il peut être plus rentable d'offrir le vaccin à ceux qui ne possèdent pas d'antécédents de varicelle plutôt que d'effectuer des tests de dépistage avant la vaccination.

### Après la vaccination

Il n'est pas recommandé d'effectuer de tests sérologiques après la vaccination en raison du taux élevé d'immunité conféré par le vaccin. Les éprouvettes de laboratoire qu'on retrouve aujourd'hui dans le commerce ne sont pas non plus suffisamment sensibles pour pouvoir détecter la présence des anticorps induits par le vaccin, contrairement au test gpELISA très sensible qui n'est pas disponible sur le marché et qui est utilisé dans le cadre d'essais cliniques pour évaluer l'immunogénicité.

### Avant la naissance

Il convient de demander aux femmes en âge de procréer si elles ont déjà eu la varicelle dans le passé. Celles qui n'ont pas d'antécédents de varicelle devraient être invitées à subir des tests sérologiques pour connaître leur immunité, car la plupart d'entre elles seront immunes et auront souffert d'une varicelle infraclinique. On devrait offrir aux femmes réceptives la série classique de deux doses de vaccin. Les femmes enceintes sans antécédents de varicelle devraient subir un test de dépistage prénatal et, si elles

sont reconnues réceptives, devraient être immunisées durant le post-partum. Le vaccin n'est pas recommandé durant la grossesse (voir Contre-indications).

## Conditions d'entreposage

Varivax II<sup>®</sup> a la même composition que Varivax<sup>®</sup> (le premier vaccin homologué contre la varicelle au Canada), mais son niveau d'activité initiale est plus élevé au moment où le lot est mis en circulation. Si l'activité est plus grande, le produit sera plus stable. Voici quelques recommandations touchant l'entreposage de Varivax<sup>®</sup> et de Varivax II<sup>®</sup> : conservation au congélateur à  $-15^{\circ}\text{C}$ , mais transfert et entreposage dans le cas de Varivax II<sup>®</sup> au réfrigérateur à  $+2^{\circ}$  à  $+8^{\circ}\text{C}$  jusqu'à un maximum de 90 jours consécutifs. Par contre, Varivax<sup>®</sup> peut être entreposé au réfrigérateur pendant seulement 72 heures.

À partir du moment où il est produit, Varivax II<sup>®</sup> a une durée de conservation de 18 mois; sa date de péremption est indiquée sur l'emballage. Lorsqu'on le transfère du congélateur au réfrigérateur, il faut calculer la nouvelle durée de conservation de 90 jours en utilisant le «petit calendrier à roulette» fourni par le fabricant et inscrire la nouvelle date de péremption sur le flacon. Le CCNI recommande d'utiliser comme nouvelle date de péremption la date correspondant au 90<sup>e</sup> jour après la date de retrait du congélateur. Une fois que le vaccin a été placé au réfrigérateur, il ne devrait pas être remis au congélateur.

Varilrix<sup>®</sup> peut être entreposé à une température de  $+2^{\circ}\text{C}$  à  $+8^{\circ}\text{C}$ .

Le diluant fourni pour la reconstitution des deux produits devrait être entreposé séparément, soit au réfrigérateur ou à la température ambiante, mais ne devrait pas être placé au congélateur.

Après sa reconstitution, Varivax II<sup>®</sup> doit être administré dans les 30 minutes, alors que Varilrix<sup>®</sup> doit être injecté dans les 90 minutes.

## Administration simultanée d'autres vaccins

Le vaccin contre la varicelle peut être administré en même temps mais à des points d'injection différents que le vaccin RRO administré systématiquement à l'âge de 12 mois, que le vaccin DCT, donné à 18 mois et à l'entrée à l'école, ou le vaccin contre le tétanos et la diphtérie pour les adultes donné à l'adolescence et à l'âge adulte. Lorsqu'ils ne sont pas administrés en même temps que d'autres vaccins à virus vivant, il faut prévoir un intervalle de 4 semaines entre les vaccins.

Le vaccin contre la varicelle ne devrait pas être administré en même temps que des immunoglobulines (IG), y compris les immunoglobulines anti-VZV (VZIG). S'il faut administrer le vaccin contre la varicelle après des immunoglobulines, des transfusions de sang ou de plasma, il convient de suivre les lignes directrices relatives au vaccin contre la rougeole dans la section Administration récente d'immunoglobulines humaines (partie 1).

## Effets secondaires

Le vaccin contre la varicelle est très sûr. Les réactions sont généralement bénignes et on observe des réactions au point d'injection chez 20 % des vaccinés. Un petit nombre de vaccinés (environ 5,5 % après la première injection et 0,9 % après la seconde injection) présenteront une éruption ailleurs qu'au point d'injection caractérisée par un petit nombre de papules ou vésicules varicelliformes. On a fait état de la présence d'une fébricule chez 15 % des vaccinés. Les lésions apparaissent habituellement dans les 5 à 26 jours suivant l'immunisation. La plupart des éruptions varicelliformes qui surviennent dans les 2 premières semaines qui suivent la vaccination sont dues au virus de type sauvage. En milieu clinique, les personnes qui présentent une éruption au point d'injection après un vaccin peuvent continuer de travailler si la zone cutanée touchée est recouverte. Ceux qui présentent une éruption varicelliforme non limitée au point d'injection ne devraient pas pouvoir travailler dans les zones où se trouvent des patients à haut risque tant que les lésions ne sont pas sèches et couvertes de croûtes, à moins de recouvrir les lésions. Les effets secondaires graves sont rares après la vaccination et, dans la plupart des cas, on ne dispose pas de suffisamment de données pour établir un lien causal.

La pharmacovigilance exercée aux É.-U. par le Système de déclaration des effets indésirables des vaccins qui relève des Centers for Disease Control and Prevention et grâce à l'analyse et au suivi des rapports reçus par le fabricant a démontré l'innocuité du vaccin après son homologation.

## Contre-indications

Les personnes ayant des antécédents de réaction anaphylactique au vaccin ou à un de ses composants (notamment gélatine ou néomycine) ne devraient pas recevoir d'autres doses. Des antécédents de dermatite de contact en réaction à la néomycine ne sont pas une contre-indication. Le vaccin ne contient pas de protéines d'œuf, de thimérolal ni d'aluminium. Il n'est pas systématiquement recommandé pour les personnes immunodéprimées par suite d'une maladie ou d'un traitement, sauf dans les cas décrits à la section Indications. Les femmes enceintes ne devraient pas recevoir le vaccin contre la varicelle parce qu'on ignore les effets du vaccin sur le développement du fœtus. Les femmes devraient attendre 1 mois après la série de deux doses de vaccin avant de tomber enceintes. Pour faciliter l'évaluation de l'issue de la vaccination durant ou avant la grossesse, tous les cas de vaccination par inadvertance durant la grossesse ou toute grossesse survenant dans les 3 mois suivant la vaccination devraient être signalés à Merck Frosst Canada Inc., Services médicaux (tél. : 1-800-684-6686).

Il n'est pas contre-indiqué de vacciner la mère qui allaite ou son enfant. Le vaccin contre la varicelle peut être administré aux personnes qui vivent dans la même maison qu'un nouveau-né.

## Précautions

Selon des données américaines, après la distribution de 14 millions de doses du vaccin entre 1995 et 2000, seulement trois cas bien documentés de transmission de la souche vaccinale du virus à des contacts du vacciné ont été détectés; tous les vaccinés avaient présenté une éruption bénigne accompagnée de quelques lésions.

## Autres considérations

L'utilisation de salicylates après la vaccination contre la varicelle n'a pas été associée à des effets secondaires. En raison de l'association entre la varicelle et le syndrome de Reye chez les enfants qui ont reçu un traitement aux salicylates, le fabricant recommande d'éviter de prescrire des salicylates pendant 6 semaines après la vaccination. Comme les enfants atteints de polyarthrite rhumatoïde ou d'autres infections requérant un traitement prolongé aux salicylates courent un plus grand risque de souffrir du syndrome de Reye après une varicelle due au virus sauvage, une vaccination, suivie d'une supervision étroite, devrait malgré tout être envisagée dans leur cas. Les médecins doivent soupeser les risques théoriques associés au vaccin contre la varicelle et les risques connus inhérents à la varicelle sauvage chez les enfants qui suivent un traitement au long cours aux salicylates.

## Immunisation passive

Pour connaître les recommandations relatives à l'utilisation de VZIG, prière de se reporter à la section pertinente de la rubrique Immunoglobulines spécifiques (partie 4, Produits d'immunisation passive). Pour des recommandations concernant l'utilisation d'agents d'immunisation passive avant ou après la vaccination contre la varicelle, on consultera la section Administration récente d'immunoglobulines humaines (partie 1) et suivra les conseils indiqués pour les vaccins contenant le virus de la rougeole. On ne dispose d'aucune donnée sur l'interaction entre les anticorps induits par une immunisation passive et la réponse immunitaire au vaccin contre la varicelle. Comme il s'agit d'un vaccin vivant, la réponse immunitaire peut être éteinte si le vaccin est administré après une transfusion de sang (sauf dans le cas des globules rouges lavées) ou de plasma, ou l'administration d'immunoglobulines ou de VZIG.

## Surveillance

Les meilleures données canadiennes sur l'incidence de la varicelle et les taux par âge proviennent d'enquêtes sérologiques. La varicelle n'est pas une maladie à déclaration obligatoire dans toutes les provinces et territoires, et la déclaration de chacun des cas n'est pas une mesure encore en vigueur parce que les taux d'incidents continuent d'être élevés. La surveillance des cas hospitalisés est effectuée au moyen du Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT), qui fournit des données de base avant que des programmes d'immunisation ne soient implantés à grande échelle.

## Références choisies

- Arbeter AM, Starr SE, Plotkin SA. *Varicella vaccine studies in healthy children and adults*. Pediatrics 1986;78(suppl):748-56.
- Asano Y, Nakayama H, Yazaki T et coll. *Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with varicella vaccine*. Pediatrics 1977;59:3-7.
- Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration sur l'usage recommandé du vaccin antivarielleux*. RMTc 1999;25(ACS-1):1-16.
- Comité consultatif national de l'immunisation. *Déclaration mise à jour sur l'usage recommandé du vaccin antivarielleux*. RMTc 2002;28(ACS-3):1-8.
- Davies HD, McGeer A, Schwartz B et coll. et le Ontario Group A Streptococcal Study Group. *Invasive group A streptococcal infections in Ontario, Canada*. N Engl J Med 1996;335:547-54.
- De Nicola LK, Hanshaw JB. *Congenital and neonatal varicella*. J Pediatr 1979;94:175-6.
- Enders G. *Varicella-zoster virus infection in pregnancy*. Prog Med Virol 1984;29:166.
- Kjersem H, Jepsen S. *Varicella among immigrants from the tropics, a health problem*. Scand J Soc Med 1990;18(3):171-4.
- Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA et coll. *Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies*. Vaccine 1991;9:643-47.
- Law B, Scheifele D, MacDonald N et coll. *Surveillance prospective, par le Programme de surveillance active des effets secondaires associés aux vaccins (IMPACT), des infections causées par le virus varicelle-zona parmi les enfants canadiens hospitalisés : 1991-1996*. RMTc 2000;26:125-31.
- Law BJ, Fitzsimon C, Ford-Jones L et coll. *Cost of chickenpox in Canada: Part 1. Cost of uncomplicated cases*. Pediatrics 1999;104:1-6.
- Law BJ, Fitzsimon C, Ford-Jones L et coll. *Cost of chickenpox in Canada: Part 2. Cost of complicated cases and total economic impact*. Pediatrics 1999;104:7-14.
- Levin MJ, Gershon AA, Weinberg A et coll. et le AIDS Clinical Trials Group 265 Team. *Immunization of HIV-infected children with varicella vaccine*. J Pediatr 2001;139:305-10.
- Mandal BK, Mukherjee PP, Murphy C et coll. *Adult susceptibility to varicella in the tropics is a rural phenomenon due to the lack of previous exposure*. J Infect Dis 1998;178 Suppl 1:S52-4.
- Salzman MB, Garcia C. *Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella*. Pediatr Infect Dis J 1998;17(3):256-7.
- Sharrar RG, LaRussa P, Galea SA et coll. *The postmarketing safety profile of varicella vaccine*. Vaccine 2001(19):916-23.
- Shields KE, Galil K, Seward J et coll. *Varicella vaccine exposure during pregnancy: data from the first 5 years of the pregnancy registry*. Obstet Gynecol 2001;98:14-9.
- Shinefield HR, Black SB, Staehle BO et coll. *Safety, tolerability and immunogenicity of concomitant injections in separate locations of M-M-R®II, VARIVAX® and TETRAMUNE® in healthy children vs. concomitant injections of M-M-R®II and TETRAMUNE® followed six weeks later by VARIVAX®*. Pediatr Infect Dis J 1998;17:980-5.
- Smith KJ, Roberts MS. *Cost effectiveness of vaccination strategies in adults without a history of chickenpox*. Am J Med 2000;108(9):723-9.
- Travaux de la Conférence nationale de concertation sur la varicelle*. RMTc 1999;25S5.

Vazquez M, LaRussa PS, Gershon AA et coll. *The effectiveness of the varicella vaccine in clinical practice*. N Engl J Med 2001;344(13):955-60.

Vessey SJR, Chan CY, Kuter BJ et coll. *Childhood vaccination against varicella: persistence of antibody, duration of protection, and vaccine efficacy*. J Pediatr 2001;139:297-304.

Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ et coll. *Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children*. N Engl J Med 1984;310:1409-15.

Wise RP, Salive ME, Braun MM et coll. *Postlicensure safety surveillance for varicella vaccine*. JAMA 2000;284(10):1271-9.

## Vaccin contre la variole

Le dernier cas connu de variole dû à un virus sauvage a été signalé en Somalie en 1997, et 3 ans plus tard, l'Organisation mondiale de la Santé publiait une déclaration sur l'éradication mondiale de la variole. Les programmes d'immunisation ont pris fin peu après. L'éradication de cette terrible maladie constitue l'un des progrès majeurs réalisés au 20<sup>e</sup> siècle dans le domaine de la santé publique.

Les stocks de virus de la variole restants sont conservés à des fins de recherche dans deux laboratoires de référence de l'OMS aux États-Unis et en Russie. On craint que d'autres pays puissent avoir accès au virus, particulièrement à la lumière des récents actes terroristes. Santé Canada a demandé au CCNI de faire des recommandations sur l'immunisation antivariolique, et une déclaration détaillée a plus tard été publiée dans le *Relevé des maladies transmissibles au Canada* (15 janvier 2002, volume 28, DCC-1).

Il n'existe actuellement aucune raison valable pour appuyer l'immunisation antivariolique systématique de la population canadienne. Le risque de propagation du virus de la variole en tant qu'arme biologique demeure inconnu, mais on croit qu'il est très faible. Les groupes les plus à risque sont les travailleurs en laboratoire qui pourraient manipuler le virus et les premiers répondants présents sur les lieux d'un cas ou d'une éclosion possible de variole, tels les ambulanciers, le personnel des urgences et d'autres travailleurs de la santé.

L'OMS considère la survenue d'un seul cas de variole n'importe où dans le monde comme une urgence mondiale. Le conseil exécutif de l'OMS a récemment approuvé l'engagement pris par tous les pays de s'aider mutuellement dans une telle éventualité.

Le Plan d'urgence canadien contre la variole fait présentement l'objet d'une mise à jour par le Centre de mesures et d'interventions d'urgence de Santé Canada, en collaboration avec les provinces et les territoires. Le plan comportera des recommandations sur les mesures à prendre si un cas de variole se produit au Canada ou ailleurs.