

réalités

PÉDIATRIQUES

Un germe et sa prévention

Le début du geste vaccinal et son histoire

J. Cheymol

La coqueluche

N. Guiso

L'hépatite B

F. Denis

Hæmophilus influenzae

P. Bégué

Le tétanos

J. Gaudelus

Corynebacterium diphtheriae

B. Soubeyrand

Le pneumocoque

R. Cohen *et al.*

La rougeole

M.-A. Dommergues

Le méningocoque

F. Caron

La poliomyélite : de l'émergence à l'éradication

J. Calmet

Les oreillons

F. Vié Le Sage

La rubéole

C. Weil-Olivier

Les rotavirus

E. Privat, A. Martinot

Les papillomavirus humains

S. Hantz

Le virus respiratoire syncytial

J. Brouard

La grippe saisonnière

C. Weil-Olivier

L'hépatite A

D. Gendrel

Les arboviroses : focus sur la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le zika

P. Imbert

La varicelle

H. Haas

Certaines données, publiées dans cette édition, peuvent ne pas avoir été validées par les autorités de santé françaises. Les médicaments éventuellement mentionnés doivent être prescrits conformément aux référentiels ANSM et HAS en vigueur en France.

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr P. Bégué, Pr A. Bensman, Pr A. Bourrillon,
Pr A. Casasoprana, Pr B. Chevallier,
Pr L. de Parscau, Pr C. Dupont,
Pr J.P. Farriaux, Pr E.N. Garabédian,
Pr J. Ghisolfi, Pr J.-P. Girardet, Pr A. Grimfeld,
Pr C. Griscelli, Pr P.H. Jarreau,
Pr C. Jousset, Pr G. Leverger,
Pr P. Reinert, Pr J.J. Robert, Pr J.C. Rolland,
Pr D. Turck, Pr L. Vallée, Pr M. Voisin

COMITÉ DE LECTURE

Pr D. Bonnet, Dr A. Brami Forte,
Dr S. Bursaux-Gonnard, Pr F. Denoyelle,
Pr G. Deschênes, Dr O. Fresco, Dr M. Guy,
Dr P. Hautefort, Pr P.H. Jarreau, Dr P. Mary,
Dr N. Parez, Dr O. Philippe, Dr M. Rybojad

RÉDACTEURS EN CHEF

Dr B. Delaisi, Pr P. Tounian

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

M. Anglade, M. Meissel

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

D. Plaisance

PUBLICITÉ

D. Chargy
C. Poussin (assistante)

RÉALITÉS PÉDIATRIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. 0147 0067 14, Fax: 0147 0069 99
info@performances-medicales.com

IMPRIMERIE

Impression : espaceGrafic
Mutlva Baja – Espagne
Commission paritaire : 0127 T 81118
ISSN : 1266 – 3697
Dépôt légal : 2^e trimestre 2022

Couverture :
© pololia@Adobestock.com

Sommaire

Avril 2022
Numéro spécial



Le début du geste vaccinal et son histoire

J. Cheymol

5



La coqueluche

N. Guiso

9



L'hépatite B

F. Denis

14



Hæmophilus influenzae

P. Bégué

19



Le tétanos

J. Gaudelus

25



Corynebacterium diphtheriae

B. Soubeyrand

35



Le pneumocoque

R. Cohen, N. Ouldali, E. Varon, C. Levy

43



La rougeole

M.-A. Dommergues

49



Le méningocoque

F. Caron

54



La poliomyélite : de l'émergence à l'éradication

J. Calmet

60

Sommaire



Les oreillons

F. Vié Le Sage

68



La rubéole

C. Weil-Olivier

74



Les rotavirus

E. Privat, A. Martinot

90



Les papillomavirus humains

S. Hantz

96



Le virus respiratoire syncytial

J. Brouard

104



La grippe saisonnière

C. Weil-Olivier

111



L'hépatite A

D. Gendrel

121



Les arboviroses : focus sur la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le zika

P. Imbert

128



La varicelle

H. Haas

137

Les articles contenus dans ce numéro spécial ont été réalisés avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans leur rédaction.

Le début du geste vaccinal et son histoire



J. CHEYMOL
Pédiatre, CLICHY.

La vaccination, une technique ancienne datant du XVIII^e siècle, tient son origine d'une pratique populaire. Sa structuration au cours du temps est à la fois le résultat de l'épistémologie du moment historique qu'elle traverse et celui de la rencontre avec des scientifiques de chaque période. Elle est une rupture avec le mode d'approche des soins de l'époque mais accompagne aussi la grande évolution de la médecine thérapeutique depuis plus de deux siècles. Elle représente un des premiers actes de santé publique que les pays vont installer. Elle aussi traversera ses crises, ses polémiques et ses incertitudes. Ses concepts vont s'enrichir les uns des autres, avec néanmoins des ruptures de modèle. Le monde vétérinaire a été d'emblée partie prenante dans cette réflexion. La vaccination reste à ce jour une des plus importantes contributrices de l'amélioration de la survie des populations.

■ Origines

C'est au début du XVIII^e siècle que ce concept de vaccination fait son apparition en Europe et va progressivement se développer. La variole occupe à cette époque une place importante dans le risque épidémique. C'est à travers la lutte contre cette maladie que le concept sera introduit.

Il semble que c'est par l'Orient (Turquie et Chine) que l'idée première est initiée. Ainsi, en Circassie (région du nord de la mer Noire), certaines femmes ont la réputation d'avoir assez souvent la peau indemne de toute cicatrice post-variole, valorisant ainsi leur beauté. Une technique consiste à leur appliquer sur la peau des pustules de patients ayant une forme atténuée de variole, en les protégeant d'une coque de noix ou de noisette. Bien sûr, un certain nombre d'entre elles contractent la maladie, mais les autres semblent indemnes de toute contamination. Cette technique empirique aurait peut-être été importée de Chine par la route de la soie, comme l'attestent certains écrits jésuites de ce temps-là.

En 1700, une épidémie de variole touche Constantinople, amenant ce savoir empirique à la connaissance de quelques-uns en Turquie. La femme de l'ambassadeur anglais dans ce pays, Lady Mary Wortley Montagu, curieuse des traditions populaires, décide de protéger son fils et d'autres enfants de l'ambassade en les faisant varioliser en 1718. Elle profite d'un déplacement de son mari pour le faire en son absence. Rentrée en Angleterre, elle contribue à faire connaître cette technique et variolise sa fille en 1721. Le roi, intéressé, fait inoculer six criminelles puis cinq enfants orphelins ou abandonnés



Lady Mary Wortley Montagu.

(ce qui est du point de vue éthique des plus discutables). Ce savoir reste dans les milieux aristocratiques, néanmoins, il diffuse dans les autres pays comme la Nouvelle Angleterre, où Boston est ravagée par une épidémie. La technique n'est pas sans danger et l'on voit se développer des techniques diverses de variolisation comme celle de Sutton en Angleterre, non-médecin, apprenti chez un chirurgien, qui propage jusqu'en France en 1768 sa façon d'inoculer.

Cette technique de variolisation entraîne d'emblée controverses et oppositions, en particulier par le monde religieux. La médecine n'est pas en reste, polémique sur le risque et l'intérêt de cette technique. Le monde politique non plus et ce n'est qu'en 1729 qu'est autorisée l'inoculation. La France, sensible à ce progrès, est entraînée par le monde des Encyclopédistes et des Lumières. Des thèses de médecine sont néanmoins écrites contre la vaccination.

Louis XIV est durement touché par la maladie infectieuse puisque trois enfants autour de lui décèdent de la rougeole, dont son propre fils. Louis XV, hésitant, n'est pas contre la variolisation mais ne se fait pas inoculer. Il meurt de la variole. La pénétration est lente en France. Les premières inoculations se font en 1748. Les intellectuels s'affrontent sur le sujet, la faculté de Médecine se divise. La Condamine dit même : *“C'est une invention mahométane, importée par les protestants, développée par les catholiques.”*

■ Histoire des débuts

C'est en 1796 que l'anglais Jenner, chirurgien, amène le premier progrès important dans le concept de vaccination. En effet, il constate que les fermières en contact régulier avec la variole de la vache (ou *cowpox*) ne contractent jamais la variole. Il découvre ainsi l'atténuation du germe en passant d'une espèce à l'autre. De là, le terme latin *vacca* désignant la vache est à l'origine du mot vaccin. À partir de ce moment, les campagnes de vaccinations se diffusent en Europe, non sans déjà quelques oppositions.

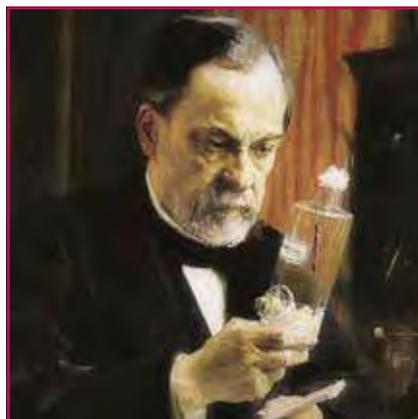
La France de la Révolution de 1789 n'est pas en bonne relation avec l'Angleterre et c'est par la Prusse et l'Italie que cette technique se propage. Le retour des émigrants fait connaître le vaccin. Napoléon est intéressé par ce qui pourrait surtout protéger son armée du péril infectieux. En effet, le nombre de morts dans les diverses campagnes est aussi important par causes infectieuses que par les armes. Progressivement, la France développe la vaccination antivariolique.



Centre vaccino-gène du Val-De-Grâce.

■ L'ère pasteurienne

C'est de la France que vient le progrès suivant, avec Louis Pasteur. Ce scientifique, travaillant sur le choléra des poules, commence par démontrer la nature contagieuse bactérienne de cette maladie. La théorie du germe naît ainsi avec la découverte du staphylocoque en 1878 et du streptocoque en 1879. C'est à partir de ce choléra des poules que Pasteur découvre, en réutilisant de vieilles cultures du germe, qu'elles n'ont plus de pouvoir infectant. Parallèlement, ces mêmes poules ne sont plus infectées par une nouvelle inoculation de germes frais. Le changement de virulence produit par l'exposition à l'oxygène en fait, en 1881, le premier produit artificiel créé par l'homme et ayant un pouvoir immunisant.



Louis Pasteur.

Par la suite, Pasteur arrive à isoler et cultiver le virus de la rage, maladie certes mortelle mais dont la prévalence est beaucoup moins grande que celle de la rougeole à l'époque. Avec l'aide de Roux, il développe l'atténuation du virus de la rage par cultures successives sur de la moelle de lapin. La première application du vaccin se fait sur l'enfant Joseph Meister, qui aurait été mordu par un chien enragé (ce dont on n'a néanmoins jamais eu la preuve). L'enfant survit et, surtout, il ne réagit pas à une injection secondaire de souche virulente de la rage, montrant ainsi son immunisation vraisemblable. Après un certain nombre

d'échecs, le petit Joseph Meister en 1886 est historiquement la première réussite de Pasteur en matière de vaccination antirabique.

■ Les différents concepts

À partir de ces travaux, l'école pasteurienne se développe. Calmette et Guérin mettent au point le vaccin BCG (1921) à partir de la mycobactérie bovine. Après la découverte par Roux et Yersin de la notion de toxine sécrétée par le bacille diphtérique, l'anatoxine purifiée et inactivée est produite par Kitasato et Behring. Puis les vaccins contre la diphtérie et le tétanos (1923-1924) sont préparés sur cheval et mouton, puis celui contre la fièvre jaune (1927).

Dans le même temps, dès 1925, la notion d'adjuvant voit le jour grâce à Ramon. Une inflammation locale provoquée amène une amélioration de la réaction immunitaire, pour les anatoxines purifiées en particulier. Il utilise du tapioca stérilisé dans ses premiers essais. Par la suite, d'autres amidons sont utilisés ainsi que des sels de calcium, de magnésium, d'aluminium, etc. L'efficacité du vaccin n'est plus alors uniquement due à sa spécificité. D'autres approches visent à se passer d'adjuvant en travaillant sur l'inactivation de la toxine (anatoxines POLANS : *polymeride antigens*).

L'étape suivante, la plus importante, est la découverte de la culture virale sur milieu cellulaire qui permet le développement des vaccins viraux. Cela permet à Salk de développer le vaccin antipolio, suivi par le vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons.

Suite à une découverte ancienne de la nature de la capsule bactérienne, se développe dès 1970 la notion de vaccin polysaccharidique comme pour le méningocoque C et A. Cette technique s'enrichit plus récemment de la notion de conjugaison permettant une application aux enfants les plus jeunes

(*Hæmophilus influenzae*, pneumocoque, méningocoque ACWY).

À propos du vaccin contre l'hépatite B, la voie de la génétique trouve son essor tout d'abord par extraction d'antigène immunogène et non infectant de sérum de patients convalescents. Puis suivent les techniques d'ADN recombinant. Plus récemment et en particulier pour le méningocoque B, ont été développées des techniques dites de *protein reverse* pour aboutir à une protéine de la capsule.

■ Histoire et polémiques

Dès le début de son histoire, le vaccin est l'objet de controverses. Il est alors une rupture fondamentale dans la pensée occidentale de l'époque. La religion voit d'un très mauvais œil le monde médical, venant rivaliser avec elle sur le terrain de la maîtrise des corps et des âmes. Pour le monde religieux, l'opération est diabolique et immorale. L'idéologie du bienfait de la souffrance et de la maladie comme source de rédemption est encore très présente. Le sale est sainteté. La maladie est perçue comme une épreuve divine pouvant amener au salut. Les saints votifs, contre telle ou telle maladie, entraînent des pèlerinages lucratifs, qui sont paradoxalement des rassemblements de populations facteurs de transmission de maladies (les grands rassemblements modernes comme le pèlerinage à la Mecque, les événements sportifs comme les Jeux olympiques et autres gardent ce risque).

Le modèle physiopathologique de l'époque, avec sa théorie des humeurs, voit aussi son concept mis à mal. Mais c'est surtout la notion de prévention qui vient heurter la gestion talismanique d'évitement de la maladie. Dès l'époque initiale, la pénétration de la variolisation et du vaccin jennérien génère d'amples polémiques.

La suite de la vaccinologie est aussi émaillée de crises et de controverses.

LE SAVIEZ-VOUS ?

Dans la lutte contre la rage, certaines stratégies de vaccination à destination animale ont utilisé l'hélicoptère pour disséminer les blocs vaccinaux dans la nature, ce qui est une voie d'administration comme une autre.



Dès le début, l'Angleterre connaît les premières ligues antivaccinales. Le Brésil vit très tôt une révolte contre la vaccination avec des émeutes populaires s'élevant contre les mesures coercitives, mises en œuvre de manière autoritaire et quasi policière, suite au vote de l'obligation vaccinale contre la variole. Dès cette époque, on voit les concepts d'intérêts personnel et collectif s'affronter et non pas s'additionner.

L'époque pasteurienne est d'emblée marquée par la rivalité franco-allemande, secondaire à la guerre de 1870, favorisée par la découverte par l'Allemand Koch du bacille de la tuberculose. Cette rivalité, renforcée par la Première Guerre mondiale, trouve son acmé avec le procès de Lubeck. Cette première judiciaire contre un vaccin fait suite à la mort de 77 nourrissons sur 256 ayant été vaccinés par le BCG "vaccin français". L'institut Pasteur est au bout du compte blanchi, l'erreur technique ayant été commise par le laboratoire allemand lui-même.

Plus près de nous, la mise au point du vaccin antipolio est l'occasion de gros échecs et de rivalités entre Salk et

Sabin. Ils sont marqués d'emblée par une différence de conception du vaccin lui-même (vaccin tué inactivé par voie injectable, l'autre vivant atténué par voie orale), teintée de rivalités américano-russes exacerbées par la guerre froide de l'époque. La politique n'est jamais très loin de la vaccinologie, tant par ses financements que par les choix stratégiques de recherche et d'application.

De nos jours, il faut signaler la montée croissante de la méfiance vaccinale dans le monde entier et en particulier en France. Celle-ci a abouti, dans notre pays, après une longue tergiversation, à une obligation vaccinale pour les enfants de moins de 2 ans et portant sur 11 valences vaccinales.

■ La voie d'inoculation vaccinale

La voie d'inoculation vaccinale est historiquement transcutanée ou par inhalation, si l'on considère les pratiques empiriques qui sont à l'origine de celles-ci. La variolisation puis la vaccination jennérienne utilisent la voie cutanée. Dès Pasteur, la voie



Au XVII^e siècle en Chine, la vaccination antivariolique se faisait à l'aide d'une sorte de sarbacane permettant de déposer sur la muqueuse nasale du pus ou des squames de patients pour que la maladie soit contractée mais de façon atténuée.

injectable est utilisée. Les voies intramusculaires, intradermiques et sous-cutanées sont successivement employées et recommandées suivant le type de vaccination. La voie cutanée par scarification est, elle, employée pour la variole et le BCG. Une technique mixte intermédiaire entre scarification et intradermique est diffusée en France en particulier, technique dite de multipuncture (ou bague) qui trouve une forte adhésion auprès des praticiens. La voie orale est longtemps utilisée pour la vaccination contre la poliomyélite. Elle le reste actuellement pour le rotavirus. La voie nasale utilisée en médecine vétérinaire est aussi proposée, comme pour le vaccin contre la grippe.

Les localisations d'injections ou de scarifications sont variables. L'abdomen en sous-cutané a été utilisé. La fesse, longtemps pratiquée, est abandonnée suite à des complications locales. La cuisse et l'épaule sont de nos jours les sites



Voie nasale.

recommandés. Mais il y a une époque où BCG et variole sont faits sur le dos du pied pour cacher les cicatrices. L'avant-bras et l'épaule restent assez pratiqués dans le monde pour ce qui est du BCG. Des pistolets pneumatiques ont été utilisés pour les vaccinations de masse, puis abandonnés en partie pour des raisons d'hygiène et de transmissions infectieuses.

Des techniques sont actuellement à l'étude pour la voie transcutanée,

afin d'administrer antigènes et adjuvants dans ces zones aux propriétés immunitaires particulières.

■ Conclusion

Dans ce début d'histoire de la vaccination, on a vu ainsi apparaître beaucoup de concepts qui vont être l'armature de la médecine moderne: la notion de maladie transmissible, la protection après la maladie naturelle, l'anthropozoonose, l'immunité croisée, l'atténuation de virulence, la culture virale, l'anatoxine, le vaccin vivant atténué. Viennent ensuite et de manière plus récente certains progrès comme la conjugaison, le génie génétique, la *protein reverse*, les vaccins thérapeutiques et tout ce qui est à venir.

Pour conclure, nous reprendrons la citation d'Auguste Comte: "On ne connaît pas complètement une science tant qu'on n'en sait pas l'histoire."

POUR EN SAVOIR PLUS

- MINOIS G. *Le Prêtre et le Médecin. Des saints guérisseurs à la bioéthique*. CNRS, 2015.
- MOULIN AM. *L'Aventure de la vaccination*. Fayard, 1996.
- BAZIN H. *L'Histoire des vaccinations*. John Libbey, 2008.
- GAUDELUS J. *Vaccinologie*. Doin, 2008.
- FLORET D. Histoire de la vaccination. *Réalités Pédiatriques*, 2019;229:35-40.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

La coqueluche



N. GUISO

Ex-directrice de recherches à l'Institut Pasteur et ex-directrice du Centre National de Référence de la coqueluche, PARIS.

■ Histoire de la coqueluche

Une publication de 2015 dans le *Lancet Infectious Disease* [1] indique que la première description de la coqueluche ne daterait pas de 1578 par Guillaume de Baillou suite à une épidémie à Paris [2] mais des années 1480-1490 en Perse. Cette maladie aurait commencé comme une épidémie. En effet, les enfants, tout comme les adultes, étaient infectés et des décès étaient mentionnés à tous les âges. Cela suggère que les adultes n'avaient pas d'immunité et donc n'avaient pas été infectés plus jeunes. La maladie n'était pas encore endémique.

La propagation de la maladie a, vraisemblablement, été par la suite interhumaine, les villes perses étant situées sur la route de la soie ; la propagation serait liée aussi à l'accroissement des densités de population et aux échanges par bateaux.

La coqueluche ne semble pas avoir été mentionnée chez les Romains ou les

Grecs bien que ces derniers aient connu des toux épidémiques comme le souligne N. Rosen de Rosenstein [3]. Cette maladie serait donc récente.

La coqueluche s'est développée sur le continent américain, puis en Australie et en Océanie, et a provoqué une mortalité infantile élevée. Au XIX^e siècle, elle est, avec la rougeole, la première cause de décès d'enfants par maladies infectieuses. On rapporte alors la mort de 1 enfant sur 1 000 !

■ La maladie

La coqueluche, maladie très contagieuse, se transmet par aérosols de personne à personne. Elle comporte quatre phases cliniques :

- une phase asymptomatique d'environ une semaine ;
- une phase avec des symptômes non spécifiques (*stadium catarrhale*) comparée à un rhume ordinaire avec une toux sèche et sans fièvre ;
- une phase d'état (*stadium convulsivum*) qui peut durer 30 à 40 jours, avec toux paroxystique et quintes, souvent nocturnes, et reprise inspiratoire très difficile, vomissements, côtes cassées, incontinence et très grande fatigue chez l'adulte, pouvant être dramatique chez le nourrisson et provoquer la mort ;
- enfin une phase de convalescence (*stadium miasmaticum*) avec des expectorations et de la toux par quintes de moins en moins nombreuses, phase qui peut aussi durer une quarantaine de jours. Le nom de la maladie en Chine est la toux des 100 jours.

Une excellente description de la maladie a été faite par Marcel Pagnol durant l'ère

pré-vaccinale, indiquant la peur qu'inspirait la maladie :

Marius : *Oh, vous savez, la coqueluche, ce n'est pas si terrible !*

César : *Malheureux ! Ça s'attrape rien qu'en regardant ! C'est une espèce de microbe voltigeant, 100 millions de fois plus petit qu'un moustique ! Et c'est un monstre qui a des crochets terribles... Et dès qu'il voit un petit enfant, cette saloperie lui saute dessus, et essaye de lui manger le gosier, et lui fait des misères à n'en plus finir !*

■ L'agent de la coqueluche

Les agents de la coqueluche sont des bactéries, principalement *Bordetella pertussis* (**fig. 1**) et plus rarement *Bordetella parapertussis*. C'est en 1900 que Jules Bordet identifia la bactérie dans l'expectoration d'un nourrisson de 5 mois atteint de coqueluche, mais n'arriva pas à l'isoler car il se heurta aux

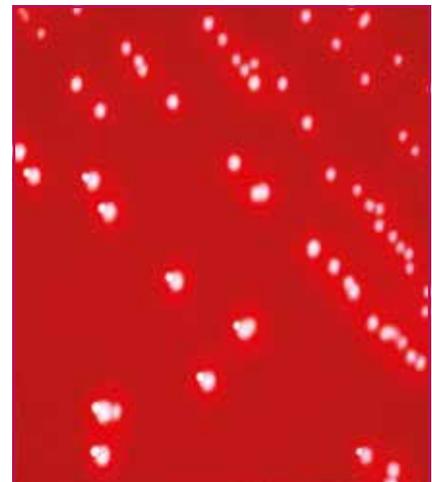


Fig. 1 : *Bordetella pertussis* sur milieu de Bordet-Gengou.

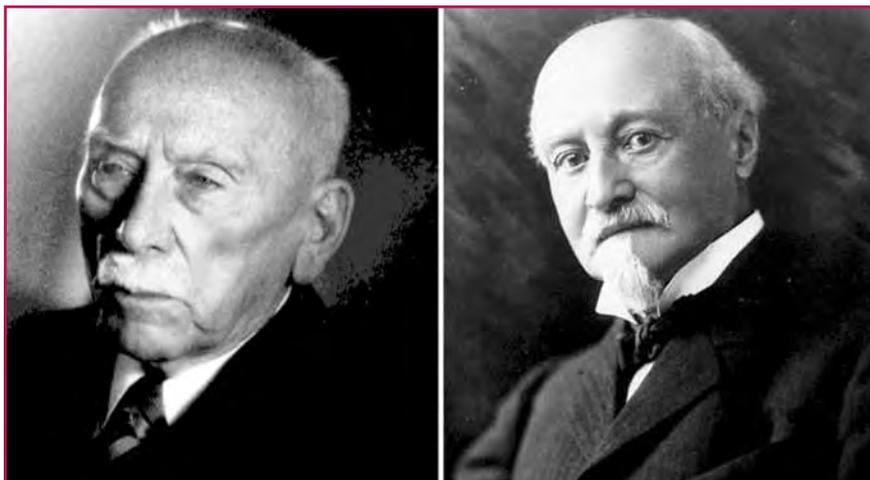


Fig. 2 : Jules Bordet (à gauche) et Octave Gengou (à droite).

problèmes de fragilité du germe. En 1906, J. Bordet parvient, cette fois, à isoler le même germe que celui observé en 1900 dans l'expectoration d'un nourrisson de 2 mois (qui aurait été son propre neveu, Paul), grâce à la mise au point d'un milieu particulier avec son beau-frère O. Gengou [5] (fig. 2). Six ans pour cultiver cette bactérie témoignent de la difficulté de cette culture, ce qui est toujours le cas en 2018.

Comme l'origine de la maladie semble récente, une des hypothèses actuelles suite au séquençage du génome des deux agents de la maladie, mais aussi de la bactérie responsable d'infections respiratoires chez de nombreux mammifères – *B. bronchiseptica* –, serait que *B. pertussis* et *B. parapertussis* dériveraient d'une *B. bronchiseptica* qui se serait adaptée à l'homme [6].

Rapidement, J. Bordet est le premier à décrire la variabilité antigénique. En effet, la bactérie, qui ne peut être isolée qu'au tout début de la période de toux, ne peut être cultivée, à partir des expectorations, que sur du milieu Bordet-Gengou. Cependant, après plusieurs repiquages, elle peut être cultivée sur milieu ordinaire. Or, les immun-sérum, développés chez l'animal après vaccination avec la bactérie isolée sur

milieu de Bordet-Gengou, agglutinent cette bactérie mais pas celle cultivée sur milieu ordinaire et vice-versa. Le phénomène décrit ensuite par P.-H. Leslie et A.D. Gardner [7] est celui de variation ou de modulation de phase dont les caractéristiques moléculaires sont maintenant bien connues. Toutes les modifications du milieu de culture (constituants, eau, fabrication...) sont à la base des difficultés à cultiver la bactérie.

Par ailleurs, le séquençage du génome a mis en évidence, en grand nombre, des séquences d'insertion (*Insertion Sequence* ou IS en anglais) dans le génome de la bactérie. Ces éléments sont mobiles et peuvent provoquer des délétions ou des duplications de gènes [8, 9], ce qui peut aussi induire un arrêt ou une augmentation de production de certaines protéines par la bactérie et donc aussi modifier le résultat des cultures.

J. Bordet et O. Gengou ont aussi mis en évidence la production d'une endotoxine par cette bactérie et développé les conditions de production d'un vaccin coquelucheux composé de bactéries entières [10]. La bactérie fut tout d'abord appelée *Haemophilus pertussis* puis *Bordetella pertussis* en l'honneur de J. Bordet. En 1938, Kendrick et Eldering isolèrent *B. parapertussis*,

autre agent de la coqueluche. Les symptômes induits par cette bactérie sont semblables cliniquement à ceux induits par *B. pertussis*, mais la maladie dure moins longtemps.

Depuis leur isolement, de nombreuses études ont été réalisées afin de mettre en évidence une toxine produite par ces bactéries. On sait maintenant que *B. pertussis* exprime, outre la toxine de pertussis ou PT, d'autres toxines et des adhésines ayant un rôle important au niveau de sa fixation sur les cellules épithéliales humaines trachéales. Les adhésines majeures exprimées par *B. pertussis* sont les protéines fimbriales 2 et 3 (Fim2 et Fim3) : l'hémagglutinine filamenteuse (FHA) et la pertactine (PRN). En plus de leurs fonctions dans la fixation aux cellules épithéliales ciliées humaines, certaines adhésines ont aussi des fonctions immunomodulatrices. *B. parapertussis* exprime les mêmes toxines et adhésines que *B. pertussis* à l'exception de la PT et Fim2 et Fim3.

■ Les vaccins coquelucheux

Le premier vaccin coquelucheux développé a été un vaccin à germes entiers, c'est-à-dire composé de bactéries entières inactivées soit à la chaleur, soit chimiquement. Ce vaccin a fait la preuve de son efficacité. Cependant, il n'est pas exempt d'effets secondaires. Ces effets, bien que réversibles, ont conduit certains pays, comme la Suède ou le Japon, à arrêter la vaccination mais aussi à entreprendre des recherches afin d'isoler les différentes toxines produites par la bactérie.

Après des décennies de recherche, il a été montré que *B. pertussis* produit la PT (semblable aux toxines diphtérique, tétanique, cholérique...) mais aussi plusieurs autres protéines ayant un rôle durant la maladie comme la FHA, la PRN, Fim2 et Fim3. Ces protéines purifiées et inactivées composent maintenant un deuxième type de vaccin appelé vaccin acellulaire.

Suite à plusieurs essais cliniques en Europe et au Sénégal dans les années 1990, il a été montré que les vaccins acellulaires étaient beaucoup mieux tolérés que les vaccins à germes entiers par les nouveau-nés et qu'ils pouvaient être efficaces [11]. Ces essais montrèrent en outre que les vaccins à germes entiers pouvaient avoir des efficacités très différentes. En raison des effets secondaires induits par les vaccins à germes entiers et de la difficulté à les produire de façon reproductible, les pays développés décidèrent rapidement d'utiliser les vaccins acellulaires.

En 2018, les deux types de vaccins sont utilisés : les vaccins à germes entiers principalement en Afrique, Amérique du Sud, Asie, Chine, Inde, Moyen-Orient, Russie, et les vaccins acellulaires principalement en Amérique du Nord, Australie, Europe et Japon. Cependant, on connaît très peu les caractéristiques des vaccins à germes entiers actuellement utilisés dans le monde [12]. Les vaccins acellulaires sur le marché contiennent tous de la PT inactivée, avec soit 1 adhésine (FHA), soit 2 (FHA + PRN), soit 4 (FHA + PRN + Fim2 + Fim3).

L'épidémiologie de la coqueluche

Une baisse de la mortalité liée à la coqueluche a été observée avant l'arrivée de la vaccination. Mais sa véritable chute, dans la proportion de 95 %, est bien liée à la mise en place de programmes de vaccination généralisée.

Le premier vaccin utilisé dans les années 1940 en Amérique du Nord puis dans les années 1950 en Europe a été le vaccin à germes entiers. Comme la maladie affectait surtout les nouveau-nés et les jeunes enfants, la première stratégie vaccinale appliquée a été de ne vacciner que les jeunes enfants. Quelques décennies après l'introduction de la vaccination généralisée avec

des vaccins efficaces, parallèlement à la baisse d'incidence de la maladie et de la mortalité infantile, on a observé une modification de la transmission de la maladie. Pendant l'ère pré-vaccinale, la mortalité était très importante chez les jeunes enfants et l'incidence était la plus élevée chez les enfants de 4 à 6 ans quand ils entraient en collectivité. On retrouvait peu d'adultes infectés car ils étaient souvent en contact avec des enfants infectés et avaient donc

régulièrement ce que l'on appelle des rappels naturels.

À la suite de l'introduction de la vaccination des nouveau-nés et des jeunes enfants, la circulation de la bactérie a beaucoup diminué et les adolescents et les adultes n'ont plus eu de rappels naturels. Après ce que l'on appelle une période "lune de miel" pendant laquelle l'incidence de la maladie a diminué dramatiquement à tel point

LE SAVIEZ-VOUS ?

Les noms médicaux aux XVII^e et XVIII^e siècles furent *tussis quinta*, *tussis ferina*, *tussis suffocativa*, *tussis convulsiva*, *tussis clangosa*, *tussis ferina seu furibonda*...

Parmi les étymologies, il y a la notion de chant du coq (le terme français qui s'applique au chant du coq est : coqueliner). En Europe, cette maladie a été appelée mal du mouton ou toux de l'âne (Italie) ou mal des poules (Allemagne), ce qui montre que la comparaison avec les symptômes des maladies animales est manifeste à l'époque [4]. L'étymologie du mot coqueluche serait celle de *cucullum*, mot latin désignant le capuchon. Pourquoi *cucullum*? Soit parce que, comme disait J. Sirois en 1586, "la maladie affligeant principalement la tête semble l'investir et l'élever à la similitude du capeluche ou coqueluche", soit parce que les personnes atteintes de coqueluche se garantissaient du froid par le port d'un capuchon [4]. On dit aussi que le mot coqueluche pourrait trouver son origine dans le coquelicot car, au XVI-XVII^e siècle, on employait le sirop de cette plante comme anti-tussif. Mais Goupil infirme cette étymologie car le pavot employé alors était le *papaver somniferum* et non le *papaver rhoeas* ou coquelicot [4]!

L'étymologie du mot quinte vient, elle, du latin *quinta* qui veut dire cinq. D'après de G. de Baillou, on aurait cru remarquer que les accès de toux survenaient toutes les 5 heures. On a parlé aussi d'un terme emprunté aux musiciens, le malade émettant un son bitonal réalisant un accord de quinte. Enfin, L. Schenk, à propos d'une épidémie parisienne en 1695, écrit "car de même que pour saisir la quintessence, il est très difficile de soigner cette toux, ce qui veut dire que ne pouvant en saisir ni la nature ni la soigner, cette toux s'était vu attribuer le terme de 'quinteuse' dans le sens qu'on lui connaît encore actuellement lorsque l'on parle d'un caractère "quintoux", caractère difficile à analyser [4].

Nous ne saurons sans doute jamais les étymologies des mots coqueluche et quinte. Mais autant le mot quinte est utilisé par G. de Baillou pour la première fois, autant le mot coqueluche n'a pas été utilisé par les médecins, ce qui tend à prouver qu'il est d'origine populaire.

POINTS FORTS

- La coqueluche est une maladie très contagieuse, dangereuse pour les personnes à risque comme les nouveau-nés mais aussi les enfants de moins de 3 mois, les femmes enceintes et les séniors.
- La coqueluche n'est pas qu'une maladie pédiatrique. On peut la contracter plusieurs fois dans sa vie.
- Le meilleur moyen de prévention est la vaccination.
- La vaccination ne concerne pas seulement les jeunes enfants mais aussi les adolescents, les adultes et les séniors.

que la déclaration obligatoire de la maladie a été suspendue en France en 1987, une résurgence a été observée. Environ 25 ans après l'introduction de la vaccination généralisée, on a observé que la transmission était non plus d'enfants à enfants, mais d'adolescents et adultes vers des nourrissons non encore vaccinés (c'est à dire de moins de 3 mois). Ce changement indique que la vaccination, tout comme la maladie, ne protège pas à vie et que des rappels vaccinaux sont nécessaires [13]. Or, la mise en place de rappels vaccinaux avec des vaccins à germes entiers ne pouvait être envisagée en raison des effets secondaires induits par ces vaccins.

La mise sur le marché des nouveaux vaccins coquelucheux acellulaires à la fin des années 1990 a permis d'établir de nouvelles stratégies vaccinales, en particulier d'introduire des rappels chez les adolescents et adultes.

En France, en 2018, nous avons, outre la vaccination des nourrissons, des rappels vaccinaux pour les enfants, les adolescents, les adultes ainsi que la stratégie du *cocooning*, c'est-à-dire la vaccination de tous les adultes ou les séniors se trouvant dans l'entourage d'un nouveau-né (calendrier vaccinal 2018). Cette stratégie vaccinale a été mise en place en raison de la

surveillance de la maladie depuis 1996 qui est effectuée par :

- Santé publique France avec le réseau Renacoq, composé d'une quarantaine d'hôpitaux pédiatriques. Cette surveillance permet d'estimer l'évolution de l'incidence de la maladie chez les nourrissons de moins de 6 mois [14];
- des réseaux de pédiatres et médecins libéraux (ACTIV/PARI/Sentinelle) qui permettent de déterminer la durée de protection induite par la vaccination ou l'incidence de la maladie dans une population donnée [15, 16];
- le Centre National de Référence qui met au point des nouvelles techniques de diagnostics biologiques et suit l'évolution temporelle des isolats cliniques de *B. pertussis* et *B. parapertussis* circulants.

Comme l'avait montré Jules Bordet au début du siècle dernier, plusieurs types d'isolats circulaient durant l'ère prévacinale. Suite à l'introduction de la vaccination avec le vaccin à germes entiers vaccin composé d'un type d'isolats, ce type a été contrôlé [17]. L'analyse de l'évolution temporelle depuis les années 1990 a été poursuivie et a permis de montrer une augmentation de la proportion d'isolats circulants ne produisant pas la PRN depuis 2007 en France [18]. Ces isolats sont toujours aussi virulents que ceux produisant la PRN [19]. D'après une étude réalisée aux États-Unis où la

proportion de ces isolats est beaucoup plus importante qu'en France, il a été montré que la vaccination est toujours efficace [20].

De même, depuis 2007, tous les isolats de *B. parapertussis* circulants ne produisent plus la PRN [21]. L'augmentation de la circulation de ces bactéries est-elle due à l'utilisation des vaccins acellulaires ou à une évolution de toutes les espèces du genre *Bordetella* [22]? La poursuite de l'analyse de l'évolution des bactéries circulantes doit donc être assurée. C'est en fonction des données obtenues par ces surveillances que les stratégies vaccinales peuvent être réévaluées régulièrement.

La couverture vaccinale en France des nourrissons de plus de 2 mois est excellente ainsi que celle des enfants et des adolescents. Mais celle des adultes nécessite d'être améliorée. En effet, il ne faut pas oublier que ce sont principalement les adultes dans l'entourage du nouveau-né non vacciné qui contaminent ce dernier. Les rares décès observés toujours en France sont des décès de trop ! Il est donc important de suivre les recommandations vaccinales.

■ Diagnostics biologiques

Le diagnostic clinique de la coqueluche est maintenant difficile car cela dépend de l'immunité du patient chez qui on suspecte la maladie. De plus, chez le nouveau-né, les caractéristiques cliniques sont quelquefois difficiles à distinguer d'une bronchiolite, par exemple. Il est donc important d'avoir une confirmation biologique. Cette confirmation consiste à rechercher le matériel génétique des agents de la coqueluche dans une aspiration ou un écouvillonnage nasopharyngé(e) prélevé(e) sur le patient. Ce prélèvement doit être pratiqué durant les 3 premières semaines de toux et non au-delà. Le diagnostic est remboursé (*hcspr20140710_conduitenircascoqueluche*).

BIBLIOGRAPHIE

1. ASLANABADI A, GHABILI K, SHAD K *et al.* Emergence of whooping cough: notes from three early epidemics in Persia. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:1480-1484.
2. LAPIN J. Whooping cough. Springfield, IL, Charles C. Thomas, ed. 1 1943.
3. Traité des maladies des enfants. Nouvelle édition, 1792.
4. GOUPIL J. M. A. 1976. Thèse Paris, 1818 n° 261.
5. BORDET J, GENGOU O. Le microbe de la coqueluche. *Les annales de l'Institut Pasteur*, 1906;Tome 20:731-741 et 1907;Tome 21:720-772.
6. DIAVATOPOULOS DA, CUMMINGS CA, SCHOOLS LM *et al.* Bordetella pertussis, the causative agent of whooping cough, evolved from a distinct, human-associated lineage of B. bronchiseptica. *PLoS Pathog*, 2005;1:e45.
7. LESLIE PH, GARDNER AD. The phases of Haemophilus pertussis. *J Hyg*, 1931;31:423-424.
8. DALET K, WEBER C., GUILLEMOT L *et al.* Characterization of adenylate cyclase hemolysin gene duplication in a Bordetella pertussis isolate. *Infect Immun*, 2004;72:4874-4877.
9. KARATAEVA GI, SINYASHINAA LN, MEDKOVAAY AY *et al.* Insertional Inactivation of Virulence Operon in Population of Persistent Bordetella pertussis Bacteria. *Genetika*, 2016;52: 422-430.
10. BORDET J, GENGOU O. L'endotoxine coquelucheuse. *Les annales de l'Institut Pasteur*, 1909;p. 415.
11. EDWARDS KM, MEADE BD, DECKER MD *et al.* Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. *Pediatrics*, 1995;96:548-557.
12. GUIISO N, WIRSING VON KONIG CH. WHO Immunological Basis for Immunization Series Module 4: Pertussis Update 2017.
13. BARON S, NJAMKEPO E, GRIMPREL E *et al.* Epidemiology of pertussis in French hospitals in 1993 and 1994: thirty years after a routine use of vaccination. *Pediatr Infect Dis J*, 1998;17:412-418.
14. TUBIANA S, BELCHIOR E, GUILLOT S *et al.* Monitoring the impact of vaccination on infant pertussis using an active hospital-based pediatric surveillance network: results from seventeen years' experience, 1996-2012, France. *Pediatr Infect Dis J*, 2015;34:814-820.
15. LASSERRE A, LAURENT E, TURBELIN C *et al.* Pertussis incidence among adolescents and adults surveyed in general practices in the Paris area, France, May 2008 to March 2009. *Euro Surveill*, 2011;16.pii:19783.
16. GUIISO N, LEVY C, ROMAIN O *et al.* Whooping cough surveillance in France in pediatric private practice in 2006-2016. *Vaccine*, 2017;35:6083-6088.
17. NJAMKEPO E, CANTINELLI T, GUIGON G *et al.* Genomic analysis and comparison of Bordetella pertussis isolates circulating in low and high vaccine coverage areas. *Microb Infect*, 2008;10:1582-1586.
18. BOUCHEZ V, BRUN D, CANTINELLI T *et al.* First report and detailed characterization of B. pertussis isolates not expressing pertussis toxin or pertactin. *Vaccine*, 2009;27:6034-6041.
19. BODILIS H, GUIISO N. Clinical symptoms in infants less than 6 months old infected by Bordetella pertussis isolates expressing or not expressing pertactin. *Emerg Infect Dis*, 2013;19;3:471-474.
20. BREAKWELL L, KELSO P, FINLEY C *et al.* Pertussis Vaccine Effectiveness in the Setting of Pertactin-Deficient Pertussis. *Pediatrics*, 2016;137:e20153973.
21. BOUCHEZ V, GUIISO N. Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, vaccines and cycles of whooping cough. *Pathog Dis*, 2015;73.Pii: ftv055.
22. LINZ B, IVANOV YV, PRESTON A *et al.* Acquisition and loss of virulence-associated factors during genome evolution and speciation in three clades of Bordetella species. *BMC Genomics*, 2016;30;17:767.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'hépatite B



F. DENIS
Membre de l'Académie Nationale de Médecine, PARIS.

L'étiologie virale des hépatites infectieuses a été suspectée à partir des années 1944, et la distinction entre les virus à transmission parentérale et oro-fécale établie en 1967 dans des conditions non éthiques. Aujourd'hui, la nébuleuse des hépatites virales s'est éclaircie avec l'identification des virus A, B, C, D (ou delta) et E. La place de ces virus est considérable puisque l'OMS considère qu'actuellement ces virus tuent plus que le sida, le paludisme et la tuberculose réunis [1]. Le virus B serait responsable à lui seul de la moitié des hépatites mortelles.

Découverte du virus de l'hépatite B (VHB)

Par hasard, en 1963, B.S. Blumberg (un non-virologue) découvrait, dans le plasma d'aborigènes d'Australie, un antigène dit "Ag australia" [2]. Cette découverte lui a valu le prix Nobel en 1976. Mais c'est A.M. Prince [3] qui a montré que cet

antigène était associé aux hépatites parentérales (sans être cité au Nobel). En 1970, D.S. Dane [4] observait en microscopie électronique que le virus de l'hépatite B (VHB) était un virus à ADN de 42 nm de diamètre et enveloppé. L'enveloppe recouvre le virus [5] mais elle est produite en excès et libérée sous forme de billes et de bâtonnets de 22 nm, très abondants (jusqu'à 10^{13} /mL). Ces formes sont constituées d'antigène HBs (AgHBs avec s pour surface), base du vaccin (fig. 1). Le titre des particules infectieuses de Dane est plus faible mais peut dépasser 10^9 /mL dans le sang et 10^7 /mL dans les sécrétions sexuelles, ce qui explique la grande infectiosité du VHB.

Épidémiologie de l'hépatite B

Outre la transmission du VHB par le sang et le sexe, d'autres modes existent : le virus est détectable dans le lait maternel,

la salive, les urines et les selles. Le virus est présent dans le sang à la phase aiguë et lors du portage chronique, ce portage étant souvent asymptomatique.

Ce fait rend les enquêtes délicates et limite la valeur des statistiques ainsi que la notion de groupe à risque. Mais, en France, on estime à 280 000 le nombre de porteurs chroniques et, chez 1/3 d'entre eux, aucun mode de transmission n'est identifié. Les risques se répartissent ainsi [6] : sexuel : 36 %, voyage en pays d'endémie : 21 %, exposition familiale : 7 %, pratiques invasives (telles piercing, tatouage) : 5 %, risque périnatal : 0,4 %. À noter le fait que le dépistage sanguin ou mère-enfant n'est réalisé que dans un nombre limité de pays en voie de développement. En France, la prévention de la transmission mère-enfant date de 1992. Cette action prévient annuellement entre 700 et 1 500 nouveau-nés porteurs chroniques.

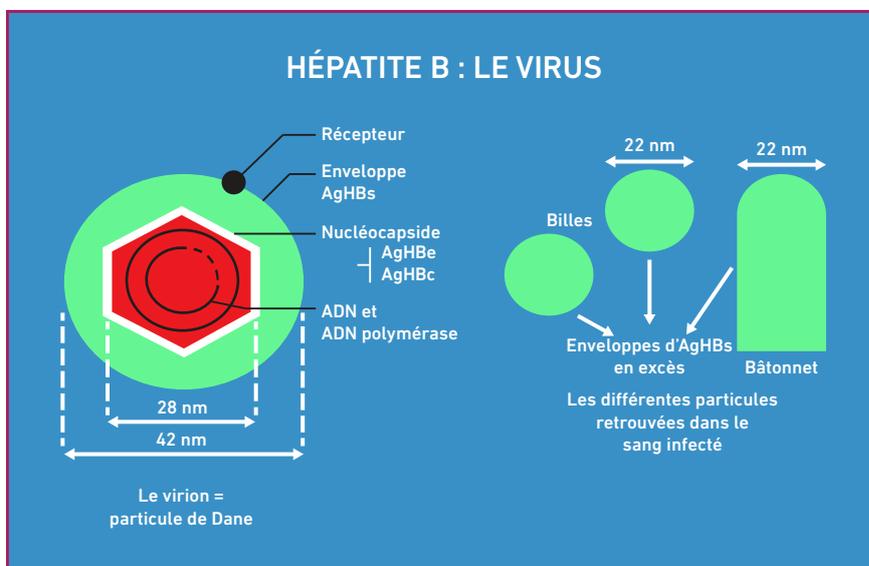


Fig. 1 : Le virus de l'hépatite B.

Histoire naturelle et poids de la maladie liée au VHB [7, 8]

Chez l'adulte immunocompétent, on peut schématiser les étapes de la maladie (**fig. 2**). Mais l'évolution vers la chronicité varie avec différents facteurs tels que le terrain et l'âge, ce qui explique, avec l'inégalité des conditions d'hygiène, les disparités géographiques. En l'absence de prévention chez les nouveau-nés de mères AgHBs +, l'évolution vers la chronicité est de 90 %. Chez les plus âgés, ce taux chute à 30 % pour les 1 à 4 ans mais il reste nettement plus élevé que chez l'adulte immunocompétent (5 à 10 %). Chez l'adulte, une chronicité est retrouvée chez 30 à 40 % des immunodéprimés et elle peut atteindre 60 % chez les hémodialysés et les diabétiques. Toujours dans les populations adultes, le portage chronique est < 2 % en Europe de l'Ouest dont la France, zone de faible endémie, compris entre 2 et 7 % en Europe de l'Est et dans les pays méditerranéens, et de 8 à 20 % en Afrique sub-saharienne, Asie, Chine... Des contaminations très précoces expliquent de tels taux.

Au niveau mondial, on estime qu'environ 2 milliards de personnes ont été infectées par le VHB et que 300 à 400 millions sont infectés chroniques. Le nombre de décès attribuable

annuellement au VHB (infections aiguës, cirrhoses, cancers) serait de 650 000.

En France, près de 55 % des porteurs chroniques ignoreraient leur statut, et le VHB provoquerait 2 500 infections aiguës et 1 300 décès chaque année.

Les vaccins

Dès 1972, il est apparu que le sérum des sujets ayant guéri d'une hépatite B contenait des anticorps contre l'AgHBs (Ac anti-HBs) et conférait une immunité protectrice. Cet AgHBs visible au microscope électronique était un "candidat vaccin" sérieux. Il était difficilement concevable à l'époque de fabriquer un vaccin antiviral alors que l'agent était (et reste) non cultivable.

Il revient à Philippe Maupas et à son équipe tourangelle [9] d'avoir considéré que le caractère non cultivable n'était pas un obstacle, puisqu'on disposait dans le sang des porteurs chroniques d'une source inépuisable d'AgHBs vaccinal une fois purifié (en gardant les particules de 22 nm) et, bien sûr, après inactivation du virus par le formol. Après les premiers essais sur des chimpanzés (cinq) démontrant tolérance et immunogénicité, les auteurs procédèrent rapidement

à des essais en double aveugle sur des adultes (volontaires dont nous-mêmes et nos familles, personnel médical, patients d'hémodialyse...). La tolérance (malgré un excès initial de formol "par sécurité") et l'immunogénicité furent rapidement confirmés chez l'humain, de même que l'efficacité. Ces données entraînèrent rapidement la diffusion de la vaccination contre l'hépatite B dans les centres d'hémodialyse français. Les résultats (une première mondiale) furent publiés dans *The Lancet* en 1975 et l'AMM accordée en France en 1981. On est loin des procédures d'essais vaccinaux actuels engageant parfois des dizaines de milliers de personnes.

Avant préalablement réalisé des enquêtes séro-épidémiologiques et anatomopathologiques au Sénégal, nous avons démontré, d'une part, la grande précocité de l'infection par le VHB (80 % des enfants de 6-7 ans avaient déjà été infectés) et, d'autre part, la place majeure du VHB dans la genèse des carcinomes hépatocellulaires (CHC), avec une incidence annuelle de l'ordre de 30/100 000 chez les hommes et de 12/100 000 chez les femmes. Sur notre lancée, nous avons étudié la tolérance et l'immunogénicité du vaccin chez les jeunes enfants (moins de 4 ans) puis chez les nouveau-nés dans le cadre d'un programme franco-sénégalais (**fig. 3**) visant, dans l'immédiat, à prévenir des infections précoces dès l'enfance et, à plus long terme, des hépatomes en zone de forte endémie (âge moyen des CHC au Sénégal : 38 ans).

Pouvait-on démontrer qu'il était possible de prévenir un processus cancéreux par une vaccination en Afrique de l'Ouest ou plus rapidement dans des régions de très forte endémie ?

Dès 1980, nous avons soutenu [10] dans le cadre des "Cold Spring Arbor meetings" à New-York la faisabilité d'une prévention des cancers viro-induits

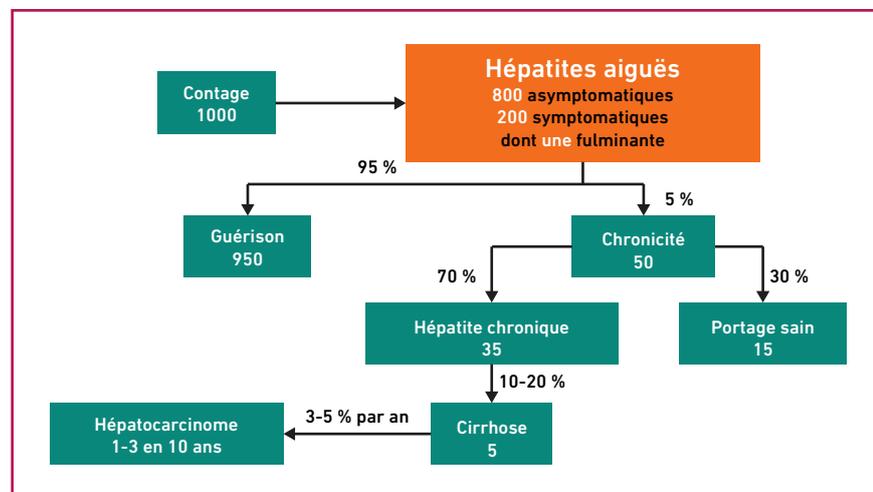


Fig. 2: Histoire naturelle de l'infection par le VHB chez l'adulte immunocompétent.

par la vaccination. Cette ambitieuse entreprise a rencontré les hostilités d'équipes concurrentes, qui n'empêchèrent pourtant pas la publication en 1981 dans *The Lancet* [11] et dans *Progress in Medical Virology* [12] de résultats *princeps* avec la vaccination des nourrissons contre le VHB dans le cadre d'études cas-contrôles, sans parler de l'immunisation des nouveau-nés (*The Lancet* 1982 [13]), alors même que des lanceurs d'alerte évoquaient l'impossibilité de prévenir une transmission mère-enfant (immaturité immunologique, etc.).

Alors que le vaccin plasmatisque avait fait ses preuves (efficacité et tolérance), le fait que nous étions dans la décennie sida, avec le scandale du sang contaminé, a rendu suspect tout produit d'origine sanguine, dont le vaccin VHB. De ce fait, une autre source d'AgHBs a été recherchée. On a donc cloné le gène S codant pour l'AgHBs et on l'a intégré dans le génome de cellules ovariennes de hamster (CHO) [5] ou un plasmide de levure (*Saccharomyces cerevisiae*), en s'affranchissant de la source sanguine et en produisant en quantité le précieux antigène dans des fermenteurs. Ainsi, Maurice Hilleman mit au point le premier vaccin hépatite B recombinant approuvé pour l'utilisation chez l'être humain aux États-Unis en 1986.

Actuellement, la plupart des vaccins utilisés sont obtenus par génie génétique et dosés à 10 ou 20 µg par dose. Pour les nourrissons, les injections de vaccins VHB multivalents se font, en France, à 2-4 et 11 mois; pour les nouveau-nés de mères porteuses d'AgHBs, le vaccin (3 injections) est démarré dès la naissance, associé à une dose d'immunoglobuline IgHB; enfin pour les adolescents, un schéma à 2 doses distantes de 6 mois peut être proposé.

En France, la couverture vaccinale des nourrissons a progressé avec la mise à disposition de vaccins hexavalents recommandés en 2003, remboursés

LE SAVIEZ-VOUS ?



Philippe MAUPAS (1939 -1981): le découvreur du vaccin contre l'hépatite B

C'était un homme hors du commun par sa culture et son intelligence.

Son cursus est exceptionnel: docteur vétérinaire, docteur d'État ès sciences, docteur en pharmacie et docteur en médecine, avec de nombreuses fonctions administratives.

C'était un homme d'action, capable de vaincre toutes les inerties et les obstacles.

Parti d'un petit laboratoire, dans une petite faculté (Tours), il a su créer et motiver une petite équipe afin de développer dès 1975 un vaccin contre le virus de l'hépatite B, virus non cultivable.

L'ambition était grande, mais son idée encore plus ambitieuse. Tout comme Martin Luther King, il aurait pu annoncer "I have a dream", celui de prévenir un processus cancéreux par une vaccination. Ce rêve, ce projet fut annoncé dès 1980 au prestigieux colloque de Cold Spring Harbor à New-York. Le projet prit forme dans le cadre d'une collaboration franco-sénégalaise "Prévention hépatite cancer du foie" dès 1976 avec des résultats remarquables.

Malheureusement, Philippe Maupas disparut accidentellement à l'âge de 41 ans, laissant une œuvre considérable et marquant à vie des générations, décomplexées, séduites par son esprit, sa joie de vivre, son originalité, son goût transgressif. Il tenait à la fois de Rabelais et de Bretonneau. C'était l'un des plus grands espoirs de la virologie française.

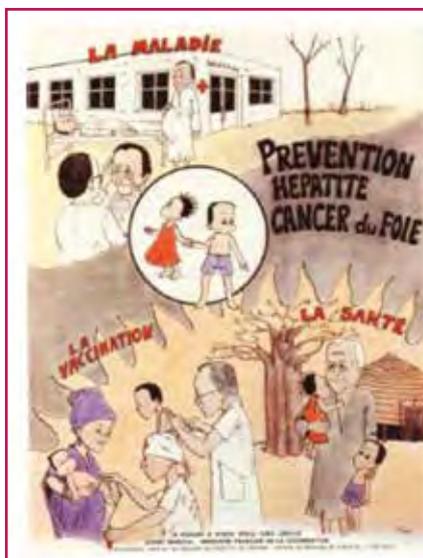


Fig. 3: À gauche: affiche du programme sénégalais de vaccination contre l'hépatite B. À droite: F. Denis et I. Diop Mar, doyen de l'université.

POINTS FORTS

- Objectifs OMS : vacciner 90 % des nourrissons et prévenir 90 % des infections mère-enfant à l'horizon 2030.
- Le VHB est un virus très contagieux (sang, sexe, mère-enfant).
- C'est un grand tueur au niveau planétaire, sournois, car bon nombre d'infections sont inapparentes.
- Les traitements curatifs sont actuellement décevants.
- La vaccination efficace et bien tolérée permet de prévenir toutes les modalités d'infection (aiguë, chronique, cancer).
- Un programme vaccinal mondial est engagé.

en 2008, et plus récemment par la décision de rendre obligatoire la vaccination (contre 11 maladies) des nourrissons nés après janvier 2018. La couverture vaccinale, qui était de 72 % avec 3 doses à 24 mois en 2014, a nettement progressé depuis cette décision politique. Malheureusement, les adolescents (à l'âge de tous les risques) sont les oubliés puisqu'avec 1 vacciné sur 3 on est loin de l'objectif d'une CV de 75 % à 15 ans [8].

En population générale (adultes immunocompétents), le pourcentage de non-répondeurs est faible (5 à 7 %) et les facteurs de moindre réponse sont bien identifiés : sexe masculin, âge supérieur à 30 ans, obésité, tabagisme, immunodépression. Autant de facteurs qui ne concernent pas les nourrissons qui, répondeurs, sont pratiquement protégés à vie (par persistance des anticorps et du fait de la mémoire immunitaire) [14].

■ Efficacité

Tant les vaccins plasmatisques que ceux obtenus par génie génétique ont montré une remarquable efficacité avec une protection conférée à près de 90 % des vaccinés. Ces résultats individuels se sont trouvés confirmés par les vaccinations de masse en pays de forte endémie. Ainsi, en une vingtaine d'années, le

portage a chuté de 5,2 % à 0 % en Alaska, de 5,4 % à 0,8 % en Thaïlande, de 12 % à 0,7 % en Gambie, de 14,6 % à 1,4 % en Chine, alors même que 100 % de la population n'était pas vaccinée, mais les vaccinés protègent indirectement les non vaccinés du fait d'une immunité dite de masse ou de troupeau (*herd immunity*). Plus près de nous, en Italie, où les enfants étaient vaccinés jusqu'à 12 ans depuis 1991, l'incidence des hépatites aiguës a chuté de 14,3 à 3,7 pour 100 000 chez les 20-24 ans non vaccinés !

Parallèlement, on a assisté à une chute de l'incidence du CHC dans les pays d'endémie ayant opté pour la vaccination universelle [15] tels que Taïwan, la Chine, la Corée. En Thaïlande, l'incidence du CHC a chuté de 0,88 par million chez les non-vaccinés contre 0,07 chez les vaccinés. Notre hypothèse émise en 1975 se trouvait ainsi largement confirmée.

■ Tolérance

Dans la note de l'OMS actualisée en juillet 2017 [16], il est précisé que le Comité consultatif mondial pour la sécurité des vaccins (GACVS) a confirmé le profil d'innocuité de la vaccination anti-hépatite B.

De manière générale, seules des réactions indésirables minimales sont observées, la

plupart du temps dans les 24 h suivant la vaccination. Ces réactions bénignes ont tendance à être moins fréquentes chez l'enfant que chez l'adulte. L'incidence des réactions anaphylactiques graves après la vaccination est estimée à 1,1 cas par million de doses de vaccin (IC 95 % : 0,1-3,9).

De nombreuses études à long terme n'ont relevé aucune manifestation indésirable grave imputable à la vaccination contre l'hépatite B. Les données n'indiquaient pas de lien de causalité entre le vaccin anti-hépatite B et les affections neurologiques (y compris le syndrome de Guillain-Barré et la sclérose en plaques), le diabète, les troubles démyélinisants, le syndrome de fatigue chronique, l'arthrite, les maladies auto-immunes, l'asthme, la chute de cheveux ou le syndrome de mort subite du nourrisson.

Les vaccins multivalents à valence anti-hépatite B ne présentent pas de danger pour les femmes enceintes. La vaccination anti-hépatite B est contre-indiquée chez les sujets ayant des antécédents de réactions allergiques graves à l'un de ses constituants.

■ Conclusion

À ce jour, on se trouve devant une situation paradoxale concernant les deux "grands" virus des hépatites, VHB et VHC :

>>> On dispose d'une vaccination contre l'hépatite B, peu coûteuse, remarquablement efficace, susceptible de prévenir l'infection (même en post-exposition), les hépatites chroniques, les infections à virus delta et même les CHC. Cette vaccination bénéficie d'une stratégie ambitieuse de l'OMS, qui s'est fixée comme objectif de vacciner 90 % des nourrissons et de prévenir 90 % des infections mère-enfant à l'horizon 2030. Au niveau mondial, l'opinion n'est pas polluée par les polémiques antivaccinales que connaît la France.

>>> Pour le VHC, on ne dispose pas actuellement de vaccin, mais de traitements très efficaces, très coûteux, difficilement applicables en population de masse (dépistage et traitement).

BIBLIOGRAPHIE

1. Global burden of disease and WHO/UNAIDS estimates, <http://www.who.int/topics/hepatitis/fr/>
2. BLUMBERG BS. Australia antigen and the biology of hepatitis B. *Science*, 1977;197:17-25.
3. PRINCE AM. An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis. *Proc Natl Acad Sci. USA*, 1968;60:814-821.
4. DANE DS, CAMERON CH, BRIGGS M. Virus-like particles in serum of patients with Australian antigen-associated hepatitis. *Lancet*, 1970;1:695-698.
5. DENIS F, TREPO C. Virus des hépatites B et delta. *Elsevier Ed*, 2004, 240 p.
6. ANTONA D, LEFORT MJ, LARSEN C *et al*. L'infection par le virus de l'hépatite B: une maladie sexuellement transmissible. *Bull Epidémiol Hebd*, 2011;26-28:307-310.
7. DENIS F, ROINGEARD P. Vaccination contre l'hépatite B. *EMC-Hépatologie*, 2017;0:1-14 (article 7-015-B-32).
8. DENIS F. Vaccination contre l'hépatite B: évolution de la couverture vaccinale. Impact en santé publique, limites de la vaccination, nouveaux vaccins. *Bull. Acad. Natle Méd*, 2016;200:33-45.
9. MAUPAS P, GOUDEAU A, COURSAGET P *et al*. Immunisation against hepatitis in man. *Lancet*, 1976;1:1367-1370.
10. MAUPAS P, COURSAGET P, GOUDEAU A *et al*. HBV infection and hepatoma. Perspective of prevention by active immunization. In *Viruses naturally occurring cancer Cold Spring Harbor Conferences on cell prolifération Vol 7*. New-York 1980, p 481-508.
11. MAUPAS P, CHIRON JP, BARIN F *et al*. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). *Lancet*, 1981;1:289-292.
12. MAUPAS P, MELNICK JL. Hepatitis B virus and primary hepatocellular carcinoma. *Progress in Medical Virology*. N° 27. Karger, Ed.1981.
13. BARIN F, GOUDEAU A, DENIS F *et al*. Immune response in neonate to hepatitis B vaccine. *Lancet*, 1982;1:251-253.
14. BANATVALA J, VAN DAMME P, OEHEN S. Lifelong protection against hepatitis B : the rôle of vaccine immunogenicity in immune Memory. *Vaccine*, 2001;19:877-885.
15. CHANG MH, YOU SL, CHEN CJ *et al*. Decreased incidence of hepatocellular carcinoma in hepatitis B vaccines: a 20 year follow-up study. *J Natl Cancer Instt*, 2009;101:1348-1355.
16. Relevé épidémiologique hebdomadaire. N° 27, 2017, 92, 369-392 <http://www.who.int/wer>.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Hæmophilus influenzae



P. BÉGUÉ

Président honoraire de l'Académie nationale de médecine, PARIS.

■ La bactérie et sa pathologie

Les *Hæmophilus* sont des coccobacilles à Gram négatif qui poussent difficilement et seulement sur le sang. Richard Pfeiffer isola *Hæmophilus influenzae* pour la première fois en 1892, lors d'une épidémie de grippe, et on le nomma "*Bacillus influenzae*" ou "bacille de Pfeiffer". On lui imputa alors, à tort, la responsabilité de la grippe.

La dénomination d'*Hæmophilus* n'a été donnée qu'en 1920 par Winslow, car le bacille exige 2 facteurs de croissance issus du sang : le facteur X ou hémine et le facteur V ou NAD (nicotinamide-adénine-dinucléotide). Les différents *Hæmophilus* – *influenzae*, *parainfluenzae*, *ægyptius*, *hæmolyticus*, *ducreyi*, etc. – se distinguent en fonction de ces facteurs isolés ou associés.

1. Pathogénicité et virulence

Dès le début, on a observé que certains *Hæmophilus influenzae* pouvaient

être responsables d'infections sévères : méningites purulentes, pneumonies ou septicémies. Cette virulence est due à la présence d'une capsule. En 1931, Margaret Pittman séparait les **formes capsulées et non capsulées** d'*Hæmophilus influenzae* :

- les formes capsulées sont classées en 6 sérotypes numérotés de a à f. Le plus important est le sérotype b (Hib), responsable des maladies invasives ;
- les formes non capsulées, dites non sérotypables (NTHi), sont différenciées en 8 biotypes (types biochimiques) et retrouvées dans les infections opportunistes courantes des voies respiratoires (otites, sinusites, bronchites).

La capsule d'*Hæmophilus influenzae* b (Hib) est un polysaccharide, polymère de polyribosyl-ribitol-phosphate ou **PRP** : c'est le facteur de virulence principal qui permet à la bactérie de résister à la phagocytose et à la bactéricidie du complément. Sa composition est différente pour les 6 sérotypes capsulaires : le type b contient du ribose, le type a du glucose et est beaucoup moins virulent. Les autres facteurs de virulence sont les protéines de membrane externe et les *pili* qui ont un rôle d'attachement, d'adhésion à la muqueuse et ne s'observent pas dans toutes les souches d'Hib.

2. Épidémiologie, portage et transmission

Les *Hæmophilus* se retrouvent exclusivement sur les muqueuses de l'homme et des animaux et ne sont pas libres dans la nature. La colonisation du nasopharynx par *H. influenzae* est précoce et importante. 75 % environ des nourrissons sont porteurs de souches non capsulées **opportunistes**, alors que le portage des

souches capsulées d'Hib est très faible, il était inférieur à 10 % chez les enfants de moins de 5 ans avant la vaccination. Il s'élève dans les collectivités (crèches) et dans l'entourage d'un enfant présentant une infection invasive à Hib. La durée de ce portage est variable, mais peut se prolonger plusieurs mois. La transmission se fait par les gouttelettes de salive et par contact oropharyngé direct.

L'étape bactériémique se ferait par les lymphocytes à la faveur d'une inflammation muqueuse. Elle concerne essentiellement Hib, mais elle est possible pour d'autres souches à la faveur d'une défaillance immunitaire. Cette inflammation serait virale, à l'occasion d'infections des voies aériennes supérieures, particulièrement fréquentes chez les nourrissons (on retrouve ici une synergie virus et *Hæmophilus*, dont la grippe est le premier exemple historique à la base de la découverte de la bactérie). La diffusion à différents sites s'opère à partir de cette bactériémie, lorsqu'elle devient supérieure à 10^5 bactéries/mL et qu'il n'y a pas d'anticorps protecteurs.

3. Pathologie

Les *H. influenzae* non typables, non capsulés, sont la cause d'otites, de sinusites, de pharyngites, de conjonctivites, fréquentes chez le nourrisson et le jeune enfant, et d'infections bronchiques plus fréquentes chez l'adulte.

Parmi les formes typables capsulées, **Hib est le responsable principal des infections invasives graves**, surtout chez le nourrisson et chez l'enfant avant 5 ans : redoutables méningites purulentes, bactériémies, cellulites, épiglottites, pneumopathies, plus rarement

arthrites ou ostéites, qui ont justifié la découverte du vaccin. Les otites à Hib, quant à elles, sont peu fréquentes. Les autres *Hæmophilus* capsulés non b (a, f) peuvent très rarement donner des infections invasives.

4. Immunologie des infections par Hib

La protection contre les infections à *Hæmophilus influenzae* b est assurée par le complément et par des anticorps opsonisants, IgG2 et aussi IgG1, dirigés contre le PRP de la capsule de l'Hib, permettant la phagocytose et la lyse d'Hib. L'immunité naturelle évolue en deux temps : le nouveau-né est d'abord protégé par les anticorps maternels qui diminuent progressivement et disparaissent après 3 mois, et l'immunité définitive réapparaît progressivement, favorisée par le contact naturel avec Hib.

Une étude remarquable de Fothergill et Wright en 1933 a comparé la courbe des âges des méningites à *H. influenzae* avec la courbe du pouvoir bactéricide du sérum contre une souche d'*H. influenzae* responsable de méningite, de la naissance jusqu'à l'âge adulte. Les deux courbes se croisent : le pouvoir bactéricide s'effondre à partir de 3 mois et ne se relève qu'à partir de 3 ans, pour atteindre un niveau adulte vers 5 ans, tandis que la courbe des méningites croît de l'âge de 3 mois à 5 ans avec un pic à 3 mois – 80 % des méningites surviennent entre 2 mois et 3 ans (fig. 1). Toutes ces constatations ont conduit 40 ans plus tard à la recherche d'un vaccin susceptible de faire fabriquer des anticorps anti-PRP [1].

■ La découverte des vaccins

1. Premiers vaccins Hib PRP : un échec

En isolant et en caractérisant le PRP en 1971, Rodrigues, Schneerson et Robbins permirent de créer le premier vaccin de l'Hib [2]. Le vaccin Hib de première génération contenait le polysaccharide pur de la capsule Hib.

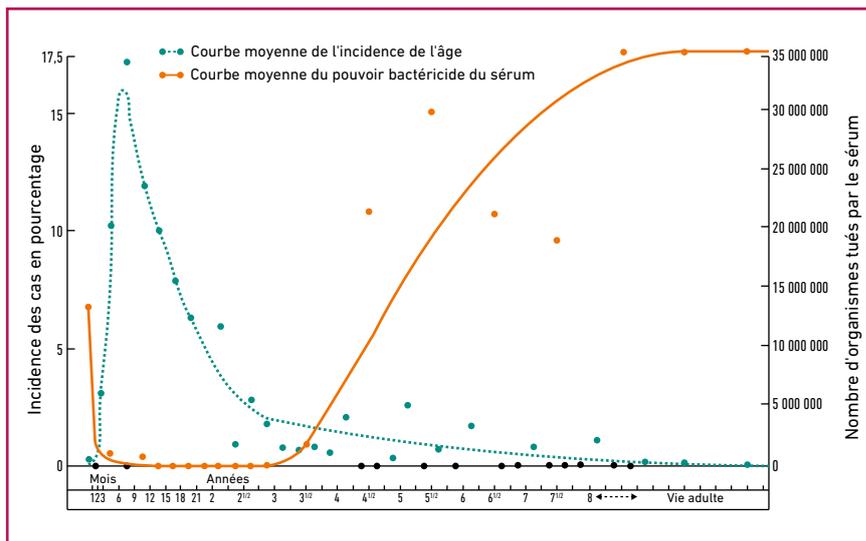


Fig. 1 : Âges des méningites à *H. influenzae* et pouvoir bactéricide du sérum contre une souche d'*H. influenzae* responsable de méningite, de la naissance jusqu'à l'âge adulte.

Un premier vaccin PRP anti-Hib américain fut testé en 1985 aux États-Unis et en Finlande. Mais il fut inefficace aux États-Unis chez les nourrissons de moins de 18 mois, la cible de ce vaccin. Cet échec s'explique par le caractère thymo-indépendant de l'antigène polysaccharidique et par le fait que les anticorps protecteurs anti-PRP appartiennent surtout à la sous-classe IgG2, sous-classe peu abondante avant 18 mois. Enfin, cet antigène n'était pas capable d'entraîner un effet de rappel, puisqu'il est T-indépendant. Finalement, ces premiers vaccins furent abandonnés.

2. La découverte de la conjugaison protéique

La réponse à la défaillance de ce vaccin polysaccharidique fut la conjugaison à une protéine. Le principe en a été défini dès 1924 par Landsteiner. L'haptène (un haptène est un des deux éléments constitutifs d'un antigène : c'est une substance de faible poids moléculaire, généralement un polysaccharide dont la structure varie avec chaque antigène et dont dépend sa spécificité) porté par une protéine est présenté au système immunitaire T-dépendant, cellules T et macrophages. Le PRP joue ici le rôle

d'un haptène s'il est conjugué à une protéine porteuse qui, elle, est thymo-dépendante. La conjugaison s'opère par des liaisons de covalence entre PRP et protéine, variables selon les vaccins. Ce vaccin conjugué devient immunogène dès les premiers mois de vie ; il a un effet de rappel et les taux d'anticorps anti-PRP sont élevés, garantissant une protection durable. En quelques années, **quatre vaccins PRP conjugués furent créés et mis sur le marché international.**

3. Les quatre vaccins conjugués anti-Hib

>>> Le vaccin conjugué à l'anatoxine diphtérique PRP-D

En Finlande, en 1987, Eskola *et al.* vaccinèrent 50 000 nourrissons à 3, 4, 6 et 14 mois comparés à 50 000 nourrissons témoins recevant un placebo. Les résultats furent remarquables : 64 cas d'infections invasives à Hib dans le groupe placebo, contre seulement 4 cas dans le groupe des vaccinés par le PRP-D. L'efficacité était de 94 % ; les 4 cas étaient survenus chez des enfants qui n'avaient pas reçu de rappel. Après le rappel, chez les nourrissons de plus de 14 mois, il n'y avait aucun cas, témoignant d'une efficacité de 100 % [3]. Après cet essai

historique, on n'utilisa plus de groupe témoin non vacciné.

>>> Le vaccin conjugué HbOc (oligosaccharide conjugué)

Ce vaccin est un PRP formé d'oligosaccharides liés à une toxine diphtérique mutante non toxique (CRM197). Un essai comparatif avec le vaccin PRP-D chez plus de 50 000 nourrissons dans chaque groupe montra une meilleure immunogénicité et ce vaccin HbOc fut le premier vaccin Hib recommandé aux États-Unis [4].

>>> Le vaccin conjugué PRP-OMP

Composé d'un PRP de grande taille lié à des protéines extraites de la membrane externe du méningocoque B, il est très immunogène. Contrairement aux autres vaccins conjugués, PRP-OMP induit des titres d'anticorps de plus de 1,0 mcg/mL chez 70 % à 80 % des enfants dès la première dose administrée à l'âge de 2 mois. Après la deuxième dose à l'âge de 4 mois, certaines études ont montré que plus de 90 % des nourrissons présentaient des titres d'anticorps supérieurs à 1,0 mcg/mL. La dose de rappel reste indispensable dès l'âge de 11 mois. Le schéma vaccinal est donc à 2, 4 et 11 mois.

L'essai principal s'est déroulé chez 4 459 nourrissons indiens Navajo à très haut risque d'infections invasives (incidence de 252/100 000) vaccinés à 2 et 4 mois. Un seul cas d'infection invasive à Hib fut noté contre 22 dans le groupe placebo, avec une efficacité de 95 %. Le vaccin PRP-OMP, enregistré pour la première fois aux États-Unis en 1989, est toujours utilisé aux États-Unis et est disponible en France depuis 2018.

>>> Le vaccin conjugué PRP-T

Ce vaccin, très immunogène, est constitué d'un PRP de grande taille lié à l'anatoxine tétanique. Les essais cliniques ont concerné plus de 100 000 enfants. L'efficacité a été démontrée aux États-Unis

LE SAVIEZ-VOUS ?

Des débats passionnés autour d'*Hæmophilus* et de la grippe

La conviction que le bacille de Pfeiffer était l'unique agent de la grippe dura de 1892 à 1918. La gravité de l'épidémie de 1918 suscita des travaux internationaux multiples. À l'Académie de médecine, en 1918, Arnold Netter réaffirmait que le bacille de Pfeiffer était l'agent causal. Mais certains bactériologistes ne le retrouvaient pas ! Arnold Netter disait aussi que le bacille de Pfeiffer favorisait les complications par les streptocoques ou pneumocoques, c'était le satellitisme : "Nous n'hésitons pas à conclure, de nos recherches, au rôle essentiel du coccobacille de Pfeiffer chez nos malades de 1918."

Cependant, de nombreuses équipes n'isolent pas le germe. Netter répond que leur technique est insuffisante... Bezançon fait alors remarquer qu'il n'avait pas non plus trouvé le bacille durant l'épidémie de 1904, et il déclare qu'il est "prématuré d'affirmer que ce microbe est l'agent de l'influenza".

Dans cette ambiance discordante, Émile Roux annonça en 1918 à l'Académie des sciences que les expérimentations de deux équipes, celle de Dujarric de la Rivière et celle de Nicolle, avaient soutenu l'hypothèse d'un "virus filtrant" comme agent causal de la grippe. Le bacille de Pfeiffer perdit son rôle très rapidement, mais il garda son nom !

et en Finlande. Chez 12 000 nourrissons vaccinés américains (à 2, 4, 6 mois) et 97 000 nourrissons finlandais (à 4, 6 et 14 mois), l'efficacité fut de 100 %.

4. Mise en œuvre de la vaccination Hib : les combinaisons vaccinales

L'excellente protection des vaccins Hib et leur très bonne tolérance ont conduit à les inclure rapidement dans les calendriers vaccinaux du nourrisson. Ils pouvaient être isolés ou associés avec le vaccin tétravalent (D, T, Coq, Polio) dans une même séance. Le vaccin choisi en France et dans la plupart des pays d'Europe fut le vaccin PRP-T. Mais, pour éviter la multiplication des injections chez les nourrissons, on a étudié la combinaison dans une même seringue de ce vaccin Hib PRP-T avec les 4 valences tétanos, diphtérie, poliomyélite et coqueluche. Des essais complexes ont permis d'affirmer que ces combinaisons ne diminuaient pas la protection, ni pour les anticorps anti-PRP ni pour les anticorps

des autres antigènes vaccinaux. Les taux protecteurs d'anticorps anti-PRP acquis naturellement se situent entre 0,15 mcg/mL et 1 mcg/mL.

Il est admis que, si un taux d'anticorps supérieur à 0,15 mcg/mL après vaccination est probablement protecteur, il est cependant nécessaire de tenir compte des taux supérieurs à 1 mcg/mL pour espérer une protection de longue durée. Ce taux est largement dépassé après une vaccination Hib isolée et par les combinaisons.

5. Les interférences

Elles ont été observées pour les combinaisons vaccinales entre le vaccin Hib PRP-T et les vaccins de la coqueluche. Les anticorps anti-PRP diminuent lorsque le vaccin Hib PRP-T est combiné avec un vaccin coquelucheux à germes entiers, mais les taux d'anticorps restent protecteurs. En revanche, la combinaison du vaccin Hib PRP-T avec les

POINTS FORTS

- Le vaccin de l'*Hæmophilus influenzae* b (Hib) a été le premier vaccin polysaccharidique conjugué. Il est à l'origine de plusieurs découvertes et de progrès en vaccinologie moderne : la conjugaison, les combinaisons vaccinales étendues, les interférences vaccinales.
- Les vaccins polysaccharidiques ne peuvent pas protéger les enfants avant 24 mois, car ils sont thymo-indépendants. Les anticorps protecteurs de l'Hib, anti-PRP, appartiennent surtout à la sous-classe IgG2, sous-classe peu abondante avant 18 mois.
- C'est grâce à la conjugaison à une protéine, qui est thymo-dépendante, que les vaccins polysaccharidiques Hib sont immunogènes dès 2 mois et protègent les nourrissons.
- Ces vaccins très efficaces et très bien tolérés ont quasiment éliminé les méningites à Hib dans les pays vaccinant correctement.
- Le rappel est essentiel et le nouveau calendrier vaccinal français à 2-4-11 mois doit être scrupuleusement respecté.

vaccins coquelucheux acellulaires altère nettement le niveau protecteur des anticorps PRP. Eskola *et al.* constatèrent en 1996 des différences de concentrations d'anticorps anti-PRP entre les vaccins combinés et séparés, avec des taux très inférieurs à 1 mcg/mL pour certains enfants, pouvant remettre en cause la protection à long terme [5]. Cela justifie la nécessité du rappel pour assurer cette protection. Les vaccins combinés disponibles ont tous démontré des réponses immunes anti-PRP élevées après un schéma de vaccination complet.

Une autre interférence sur les anticorps PRP existe entre le vaccin PRP-OMP et le vaccin polio inactivé dans la combinaison quadruple DTcoq acellulaire IPV. C'est pour ces raisons que le calendrier du CDC américain en 2018 sépare encore les vaccins Hib et polio des autres antigènes D, T, Coq acellulaire. Mais des vaccins combinés sont cependant disponibles depuis 2014 suite aux demandes des pédiatres.

L'interférence entre PRP-T et vaccin coqueluche acellulaire s'est exprimée cliniquement en Europe. Une recrudescence

des cas de méningites à Hib se produisit en Grande-Bretagne à partir de 1999, avec 22 cas en 1998 contre 145 en 2002. Elle coïncida avec le remplacement d'un vaccin combiné contenant la valence coqueluche à germes entiers par un nouveau vaccin combiné comportant la valence coqueluche acellulaire. L'interférence put s'exprimer dans la population car le calendrier anglais ne comportait pas de rappel, ce qui rendait les nourrissons de plus de 12 mois réceptifs car moins bien immunisés et, de fait, l'âge des nouveaux cas était compris entre 1 et 4 ans ! Les preuves étant apportées [6], on décida de recommander un rappel de vaccin Hib aux petits Anglais dès 2004.

Les résultats et les constats de la vaccination anti-*Hæmophilus b*

1. Le calendrier vaccinal français

La vaccination Hib a été mise place en 1992. Le vaccin est administré en combinaison vaccinale penta ou hexavalente à 2, 4 et 11 mois. **L'âge est très important**

car, en 2013, la simplification du calendrier vaccinal a réduit le nombre d'injections de ces vaccins du nourrisson de 4 à 3. Pour assurer une protection efficace, il est indispensable que les 2 premières injections soient espacées de 2 mois et que le rappel soit fait à 11 mois. Pour les cas particuliers de rattrapage, il existe un vaccin Hib monovalent, à raison de 2 doses entre 6 et 12 mois et 1 dose de 12 mois à 5 ans.

Le vaccin Hib est le vaccin des méningites à Hib et non celui des otites, où Hib est peu présent. La très bonne tolérance de ce vaccin a facilité son acceptabilité. Les réactions locales sont peu intenses et rares. On a signalé la possibilité d'un œdème des membres inférieurs avec cyanose dans 6,3 % des cas post-vaccinaux, surtout avec les combinaisons vaccinales [7].

2. Poids de l'infection à Hib avant la vaccination

On estimait que 1 000 cas d'infections invasives et 600 cas de méningites survenaient chaque année en France avant la vaccination. Dans une enquête française, l'incidence était de 23/100 000 pour l'ensemble des infections à Hib et 15/100 000 pour les méningites entre 1980 et 1990 [8]. Dans cette enquête, 63 % des infections invasives étaient des méningites, 8 % des épiglottites, 7 % des pneumopathies, 7 % des arthrites, 6 % des septicémies, 5 % des cellulites (divers 4 %). Ces données varient selon les pays, par exemple en Suède l'incidence des épiglottites était de 28/100 000 contre 2/100 000 en France.

La mortalité était de 3 à 5 % et concernait surtout les méningites ; on doit rappeler qu'elle était de 90 % avant l'ère des antibiotiques. **Les séquelles** s'observaient dans 10 à 30 % des cas, selon les séries publiées : paralysies, épilepsies, retards psychomoteurs, troubles du langage, **et surtout une surdité** dans 10 à 15 % des cas. Pour la France, l'évaluation qui a servi à étudier le bénéfice de la vaccination notait, pour

685 méningites, 7 séquelles majeures, 68 séquelles graves, 68 séquelles auditives (10 %) et 28 décès [8].

En outre, la résistance aux antibiotiques progressait rapidement dans les années 1985-1990 (plus de 30 % d'Hib ampicilline R) et le vaccin apporta une réponse heureuse à cette résistance.

3. Après la vaccination : une efficacité rapide et spectaculaire

>>> Une heureuse surprise, la réduction très rapide du portage pharyngé

En 1993, plusieurs équipes finlandaises et américaines notèrent l'effondrement du portage pharyngé de l'Hib, proche de 0 %. Le vaccin Hib est un vaccin altruiste qui agit aussi par effet de troupeau. La vaccination met ainsi les enfants non vaccinés à l'abri des contaminations grâce à la non-circulation du germe.

>>> L'effondrement rapide des infections invasives

En France, la surveillance du réseau EPIBAC de Santé publique France constate que l'incidence des méningites est passée de 15/100 000 à 1/100 000 dans les années 1990 et à 0,08/100 000 en 2000 jusqu'à ce jour. La couverture vaccinale Hib est parallèle en 2016 à celle des autres vaccins de la combinaison vaccinale, de 98 % en primovaccination et de 95 % au rappel.

En Europe, la vaccination fut introduite dès 1989, la Finlande étant le premier pays à obtenir la disparition des infections à Hib. Dans une étude récente dans 12 pays européens entre 2000 et 2014, l'incidence des infections invasives à Hib se maintient en dessous de 0,06/100 000 [9].

Aux États-Unis, la couverture vaccinale Hib oscille entre 87 et 92 % d'enfants complètement vaccinés selon les états. L'incidence des infections à Hib est de 0,22/100 000 en 2016 [10].

Dans le monde, le poids des infections à Hib ne concerne que les régions qui ont pratiqué très récemment cette vaccination, c'est-à-dire en Afrique et en Asie. En 1990, Hib était responsable d'environ 780 070 méningites dans le monde et encore de 397 297 cas en 2016. Cette situation reste dramatique car les séquelles sont importantes et les pneumonies à Hib sont très fréquentes dans les pays en développement. En 2015, on estimait que l'Inde, le Nigéria, la Chine et le Soudan avaient plus de 1 000 décès annuels dus à Hib. La Chine n'avait pas encore vacciné en 2015, et les 3 autres pays ont introduit le vaccin mais avec une couverture vaccinale souvent faible [11].

>>> La surveillance des émergences des autres infections à *Hæmophilus*

Après la vaccination, plusieurs pays ont mis en place la surveillance des infections à *Hæmophilus*. D'autres *Hæmophilus* capsulés pourraient en effet prendre la place d'Hib comme agents d'infections invasives. Il n'y a aucune alerte depuis 25 ans. Des cas d'infections méningées à *Hæmophilus* a et f ont été rarement rapportés et ces émergences sont très surveillées mais sans alerte actuellement [12].

Il existe aussi une augmentation des cas d'infections invasives à *Hæmophilus* non typables NTHi chez des adultes, souvent sur un terrain immuno-déficient. L'émergence des souches non typables est réelle [13]. Si la surveillance internationale décelait une émergence préocupante, un vaccin devrait être envisagé.

■ Conclusion

Les vaccins Hib ont apporté, les premiers, plusieurs connaissances nouvelles en vaccinologie :

- la connaissance de l'immunité particulière des vaccins polysaccharidiques ;
- la conjugaison protéique indispensable à leur efficacité ;

- la négativation du portage pharyngé chez les vaccinés ;
- la maîtrise de combinaisons vaccinales complexes et de leurs interférences possibles.

BIBLIOGRAPHIE

1. FOTHERGILL L, WRIGHT J. Influenzal meningitis: the relation of age incidence to the bactericidal power of blood against the causal organism. *J Immunol*, 1933;24:273-284.
2. RODRIGUES LP, SCHNEERSON R, ROBBINS JB. Immunity *Hæmophilus influenzae* type b. 1. Isolation and some physicochemical, serologic and biologic properties of the capsular polysaccharide of *Hæmophilus influenzae* type b. *J Immunol*, 1971;107:1071-1080.
3. ESKOLA J, KÄYTHY H, TAKALA AK *et al*. Efficacy of *Hæmophilus influenzae* type b polysaccharide-diphtheria toxoid conjugate vaccine in infancy. *N Engl J Med*, 1987;317:719-722.
4. PELTOLA H, ESKOLA J, KÄYHTY H *et al*. Clinical comparison of the *Haemophilus influenzae* type B Polysaccharide-Diphtheria saccharide and the oligosaccharide-CRM197 protein vaccines in infancy. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994;146:620-625.
5. ESKOLA J, OLANDER RM, HOVI T *et al*. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular Pertussis DTP vaccine on immunogenicity of *Hemophilus influenzae* type b conjugate vaccine. *Lancet*, 1996;348:1688-1692.
6. McVERNON, J, ANDREWS N, SLACK MP *et al*. Risk of vaccine failure after *Hæmophilus influenzae* type b (Hib) combination vaccines with acellular pertussis. *Lancet*, 2003;361:1521-1522.
7. WOO EJ, BURWEEN D, GATUMU S *et al*. and the vaccine adverse reporting. Extensive limb swelling after immunization: reports to the Vaccine Adverse Event. *Clin Infect Dis*, 2003;37:351-358.

8. BOUCHER J, GUYOT C, DABERNAT H *et al.* Épidémiologie des infections à *Hæmophilus influenzae* type b dans deux départements français. *Bull Epidemiol Hebd*, 1992;1:1-2.
9. WHITTAKER R, ECONOMOPOULOU A, GOMES DIAS J *et al.* Epidemiology of invasive *Hæmophilus influenzae* disease, Europe, 2007-2014. *Emerg Infect Dis*, 2017;23:396-404.
10. CDC www.cdc.gov/abcs/reports-findings/survreports/hib16.html
11. WAHL B, O'BRIEN KL, GREENBAUM A *et al.* Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Hæmophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*, 2018;6:744-757.
12. BARRETO L, COX AD, ULANOVA M *et al.* The emerging *Hæmophilus influenzae* serotype a infection and a potential vaccine: implementation science in action. *Can Commun Dis Rep*, 2017;5:85-88.
13. CERQUETTI M, GIUFÈ M. Why we need a vaccine for non-typeable *Hæmophilus influenzae*. *Hum Vaccin Immunother*, 2016;12:2357-2361.

L'auteur a déclaré appartenir au groupe d'experts vaccin Infovac.

Le tétanos



J. GAUDELUS

Hôpitaux Universitaires Paris Seine-Saint-Denis, Pôle Femme-Enfant, Service de Pédiatrie, Hôpital Jean-Verdier, BONDY.

Le tétanos est une toxi-infection aiguë provoquée par des souches toxigènes du bacille *Clostridium tetani* (*C. tetani*). Le tétanos demeure un problème de santé publique important dans de nombreuses parties du monde où les programmes de vaccination sont inadéquats, en particulier dans les zones les moins développées des pays à faible revenu.

Dans les pays où les programmes de vaccination parviennent, depuis des décennies, à maintenir une couverture élevée de la vaccination par l'anatoxine tétanique, les taux d'incidence du tétanos sont très faibles et la plupart des cas signalés se voient après une plaie ou une blessure chez des personnes non vaccinées ou insuffisamment vaccinées.

Les objectifs de la vaccination anti-tétanique [1] sont d'éliminer le tétanos maternel et néonatal et de conférer à toutes les personnes une protection à

vie, en obtenant et en maintenant une couverture vaccinale par 6 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique.

■ L'agent pathogène

C. tetani est un bacille sporogène à Gram positif, strictement anaérobie. Il est ubiquitaire. Ses spores sont présentes en grande quantité dans l'environnement, en particulier dans les sols chauds et humides. Il est présent occasionnellement dans le tube digestif des animaux et persiste dans les déjections animales et le sol sous forme sporulée, très résistante. *C. tetani* pénètre dans l'organisme par les plaies ou des lésions tissulaires contaminées.

Quand les conditions d'anaérobiose sont réunies, les spores dormantes peuvent se transformer en bacilles tétaniques actifs producteurs de toxine. La toxine la plus importante de *C. tetani* est la tétanosamine, qui bloque la libération des neurotransmetteurs inhibiteurs du système nerveux central (glycine, GABA) et provoque les contractions et les spasmes musculaires caractéristiques du tétanos généralisé.

■ Épidémiologie

Le tétanos reste un problème de santé publique important dans de nombreuses parties du monde où les programmes de vaccination sont inadéquats. La majorité des cas de tétanos signalés sont liés à la naissance et surviennent dans les pays à faible revenu, chez des mères insuffisamment vaccinées ou chez leurs nouveau-nés à la suite d'un accouchement, d'un avortement, de soins post-natals ou de

soins de cordon ombilical pratiqués dans de mauvaises conditions d'hygiène. Les nouveau-nés contractent le tétanos lorsque des instruments non stériles sont utilisés pour couper le cordon ombilical ou lorsque des substances contaminées sont utilisées pour couvrir le cordon ombilical.

Dans de nombreux pays, la surveillance du tétanos n'est pas bien établie et on ignore l'incidence exacte de la maladie. L'OMS estime qu'en 2015, quelque 34 000 nouveau-nés sont décédés de tétanos néonatal [2]. Cela représente une baisse de 96 % par rapport à 1988 [1], témoignant des progrès considérables accomplis. L'objectif de l'OMS est l'élimination mondiale du tétanos maternel et néonatal, définie comme l'obtention de moins de 1 cas de tétanos néonatal pour 1 000 naissances vivantes dans tous les districts de tous les pays. Il n'existe aucune estimation mondiale du nombre de décès dus au tétanos chez les sujets de plus de 5 ans, y compris pour le tétanos maternel.

Dans les pays où les programmes de vaccination parviennent depuis des décennies à maintenir une couverture élevée de la vaccination par l'anatoxine tétanique, les taux d'incidence du tétanos sont très faibles et la plupart des cas signalés concernent des personnes non vaccinées ou insuffisamment vaccinées :

>>> Dans l'Union européenne, le nombre de cas confirmés de tétanos identifiés depuis 2006 varie entre 49 et 167 par an, avec une tendance à la baisse. En 2014, l'incidence totale signalée dans l'Union européenne était de 0,01 cas pour 100 000 habitants et 65 % des

personnes atteintes étaient âgées de 65 ans ou plus [1].

>>> **Aux États-Unis**, l'incidence annuelle moyenne enregistrée entre 2001 et 2008 était de 0,01 cas pour 100 000 habitants. Parmi les cas observés pendant cette période, 30 % étaient âgés de 65 ans ou plus, 60 % avaient entre 20 et 64 ans et 10 % moins de 20 ans [3]. Le risque de décès lié au tétanos était 5 fois plus important chez les patients de 65 ans ou plus.

>>> **En France**, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire (DO). La DO permet de suivre l'évolution de l'incidence de la maladie, d'en connaître les principales caractéristiques épidémiologiques et d'évaluer l'impact des mesures préventives. Les cas à déclarer sont uniquement les tétanos généralisés. Son exhaustivité est estimée à 50 % [4]. Au cours des années 2012 à 2017, 35 cas de tétanos ont été déclarés et se répartissent ainsi : 5 en 2012, 10 en 2013, 3 en 2014, 9 en 2015, 4 en 2016 et 4 en 2017. Cela correspond à une incidence des cas déclarés comprise entre 0,05 et 0,15 cas par million d'habitants.

La **figure 1** montre une diminution importante de l'incidence du tétanos de 1960 à 2017. Au cours des 12 dernières années, le nombre annuel de cas a varié entre 4 et 15 cas par an. Les cas concernent principalement des personnes âgées (25 sur les 35, soit 71 % ont 70 ans et plus) et des femmes (22 soit 63 %). L'âge médian des cas était de 83 ans (extrêmes : 3-94 ans). 3 cas ont été déclarés chez de jeunes garçons âgés respectivement de 3, 4 et 8 ans, tous nés en France métropolitaine. Le taux d'incidence annuelle moyen, calculé sur les 6 années de surveillance (2012-2017), était de 0,09 cas par million d'habitants, plus élevé chez les femmes que chez les hommes (0,11 vs 0,07 par million). Les taux d'incidence par tranche d'âge et par sexe montrent que le taux d'incidence le plus élevé est chez les sujets âgés de 80 ans et plus (0,98 cas par million), plus

élevé chez les femmes (1,2 par million) que chez les hommes (0,49 par million) dans cette tranche d'âge.

Sur le total des cas déclarés, à une exception près, la porte d'entrée a toujours été identifiée. Il s'agissait de plaies chroniques dans 7 cas (20 %) : ulcères variqueux, souillure sur plaie préexistante lors de travaux de jardinage, moignon d'amputation mal protégé. Pour les 27 autres cas (77 %), il s'agissait de blessures, le plus souvent minimales : blessure par du matériel souillé (13 cas) lors de travaux de jardinage ou d'extérieur, chute avec plaie souillée par du matériel ou de la terre (9 cas) mais aussi suite à un accident.

Tous ces cas ont été hospitalisés en service de réanimation. Si on exclut les décès, la durée médiane d'hospitalisation en réanimation était de 40 jours (extrêmes : 2-85 jours, n = 27). Pour les 3 enfants, la durée de séjour en réanimation a été de 9 jours pour l'un et de 26 jours pour les deux autres. 8 patients sont décédés, soit une létalité de 23 %. L'âge médian des sujets décédés était de 84 ans (extrêmes : 55-93 ans). Des séquelles (difficultés motrices, rétractions musculaires et autres complications ostéo-articulaires) ont été signalées

pour 12 patients (34 %) dont 2 des 3 enfants. Les 15 autres patients ont guéri sans séquelle (43 %).

Pour 20 patients (57 %), le statut vaccinal était inconnu. Pour les 15 patients pour lesquels le statut vaccinal était renseigné, 13 étaient non vaccinés et 2 auraient eu des antécédents de vaccination. Le premier, âgé de 51 ans, avait une date de dernière dose connue remontant à 27 ans mais un nombre total de doses reçues inconnu et, pour le second, âgé de 71 ans, la vaccination n'a pu être documentée. Concernant les 3 enfants, l'un avait une vaccination incomplète (à l'âge de 4 ans, il n'avait eu que 2 doses prévues pour la primovaccination) et les deux autres n'étaient pas vaccinés.

■ La maladie

La période d'incubation est de 3 à 21 jours. L'intervalle médian entre l'infection et la survenue des symptômes est de 7 jours, mais la maladie peut apparaître jusqu'à 178 jours après l'infection. En règle générale, plus la lésion est éloignée du système nerveux central, plus la période d'incubation est longue. Les périodes d'incubation plus courtes sont associées à des taux de mortalité plus

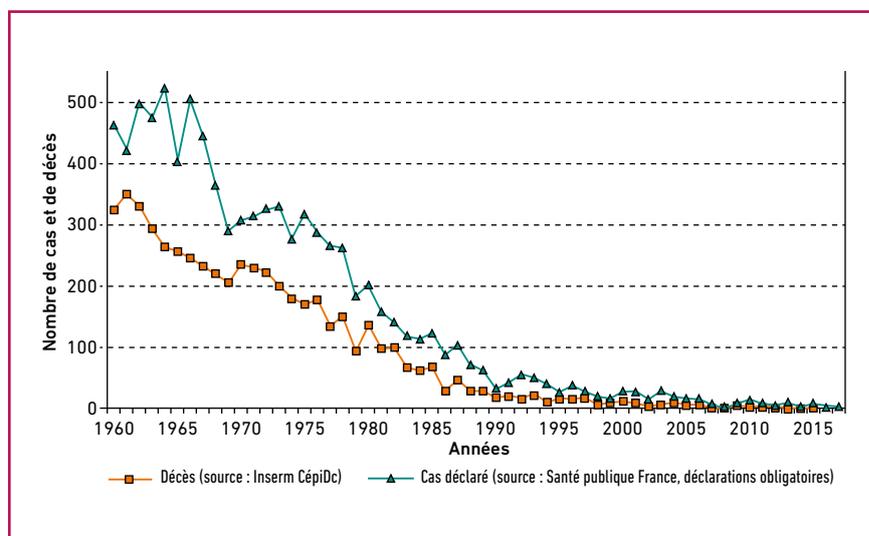


Fig. 1 : Le tétanos en France de 1960 à 2017, cas déclarés et décès annuels.

élevés. Pour le tétanos néonatal, les symptômes apparaissent dans 90 % des cas dans un délai de 3 à 14 jours (moyenne 7) après la naissance.

Trois tableaux cliniques peuvent être distingués :

>>> **Le tétanos localisé** se caractérise par une contraction durable des muscles situés dans la même région que la plaie. La létalité est inférieure à 1 %.

>>> **Le tétanos céphalique** est une forme rare de la maladie liée à la présence d'une otite moyenne ou de lésions sur la tête. Il se manifeste par une paralysie des nerfs crâniens. Cette forme de tétanos a une période d'incubation courte (de 1 à 2 jours) et un taux de létalité de 15 à 30 %. Le tétanos céphalique peut évoluer vers la forme généralisée.

>>> **Le tétanos généralisé** est la forme la plus fréquente (plus de 80 % cas) et la plus grave. L'apparition de la maladie se caractérise par des spasmes des muscles de la mâchoire : **trismus** se traduisant par une incapacité à ouvrir la bouche (**fig. 2**). Les spasmes des muscles de la face produisent un **rire sardonique**, expression particulière du visage qui ressemble à un sourire forcé. Des spasmes continus des muscles du dos provoquent un **opisthotonos** caractérisé par une cambrure vers l'arrière de la tête, du cou et de la colonne vertébrale (**fig. 3**), et des **convulsions généralisées** souvent en réaction à des stimuli. Un spasme de la glotte peut entraîner un décès brutal. Dans le tétanos néonatal (**fig. 4**), les spasmes généralisés sont souvent précédés d'une incapacité à téter ou à s'alimenter et de pleurs excessifs.

La sévérité globale du tétanos généralisé et son taux de létalité sont très variables. Le taux de létalité se situe entre 10 et 70 % selon le traitement, l'âge et l'état de santé général du patient. En l'absence de soins intensifs, il est de près de 100 % chez les patients les plus jeunes et les plus âgés.



Fig. 2 : Trismus.

■ Diagnostic

Le diagnostic de tétanos est établi sur des signes cliniques et sur le contexte, et ne dépend pas d'une confirmation en laboratoire. L'OMS définit les cas confirmés de tétanos néonatal comme suit : maladie survenant chez un nourrisson qui tète et pleure normalement au cours des deux premiers jours de vie, mais qui perd cette capacité entre le 3^e et le 25^e jour et devient raide ou



Fig. 3 : Opisthotonos.



Fig. 4 : Tétanos néonatal.

présente des spasmes. La définition OMS du tétanos adulte repose sur la présence d'au moins un des signes suivants : trismus ou "rire sardonique" ou contractions musculaires douloureuses.

■ Traitement

L'administration d'immunoglobuline antitétanique humaine, qui permet d'éviter que la maladie ne progresse davantage en éliminant les toxines tétaniques non liées, est recommandée même si elle a peu de chance de modifier la pathologie existante. L'antitoxine tétanique d'origine équine est associée à de graves réactions allergiques et ne doit être utilisée que sous forme d'une forte dose en administration unique après avoir réalisé des tests d'hypersensibilité. Les antibiotiques peuvent également prévenir la progression de la maladie : métronidazole ou pénicilline G.

Des soins de soutien sont indispensables :

- placer les patients dans un environnement sombre et calme pour réduire les risques de spasmes réflexes ;
- alimentation par sonde nasogastrique ;
- les benzodiazépines constituent le traitement de choix pour contrôler les spasmes musculaires ;
- en présence de spasmes musculaires, il est vital de maintenir les voies respiratoires ouvertes.

■ Prévention

Contrairement aux autres maladies à prévention vaccinale, le tétanos n'est pas à transmission interhumaine et il n'existe aucune immunité individuelle indirecte vis-à-vis de l'infection. Le tétanos ne peut être prévenu que grâce aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique. De plus, l'immunité contre le tétanos ne peut être acquise naturellement. Seule une vaccination bien conduite offre une protection vis-à-vis de la maladie. La guérison du tétanos ne confère aucune protection.

Le tétanos néonatal a quasiment disparu des pays industrialisés à couverture vaccinale élevée, mais est encore à l'origine de nombreux cas dans les pays en développement (cf. épidémiologie). La persistance de cas dans la population adulte est liée à l'absence d'entretien de l'immunité par les injections de rappels.

L'immunité induite par les anticorps dépend de la capacité des anticorps antitétaniques à neutraliser la téta-nospasme. Les nourrissons peuvent être protégés par les anticorps maternels, transmis au fœtus par le placenta. Une vaccination suffisante de la mère, conformément au calendrier vaccinal, confère une protection au nourrisson pendant la période néonatale.

■ Le vaccin

Le vaccin contenant l'anatoxine tétanique, mis au point en 1924, a été utilisé la première fois à grand échelle pour vacciner les soldats au cours de la Seconde Guerre mondiale.

La méthode traditionnelle de production du vaccin contenant l'anatoxine tétanique consiste à cultiver des souches toxigènes de *C. tetani* dans un milieu liquide favorisant la production de toxine, à récolter cette toxine par filtration, à l'inactiver par le formaldéhyde (elle devient ainsi une anatoxine) et à la soumettre à plusieurs étapes de purification et de stérilisation. Pour accroître son immunogénicité, l'anatoxine est adsorbée sur un adjuvant.

L'activité de l'anatoxine tétanique, exprimée en unités internationales (UI) de protection, est déterminée en étudiant la survie de cobayes et de souris vaccinés après inoculation d'épreuve par la toxine tétanique.

Selon les prescriptions de l'OMS, l'activité des vaccins antitétaniques administrés aux enfants ne doit

pas être inférieure à 40 UI par dose. Pour la vaccination de rappel des enfants plus âgés ou des adultes, l'activité minimale exigée peut être plus faible et doit être approuvée par les autorités réglementaires compétentes. La dose standard de vaccin à base d'anatoxine tétanique est de 0,5 mL. Elle est administrée par voie intramusculaire dans la face antérolatérale de la cuisse chez le nourrisson et dans le muscle deltoïde chez les sujets plus âgés.

De nombreux vaccins différents contenant l'anatoxine tétanique sont homologués dans le monde. L'anatoxine tétanique est disponible sous forme de vaccin monovalent ou en tant que composante de vaccins combinés protégeant contre d'autres maladies à prévention vaccinale telle que la diphtérie (D ou d en fonction de la dose d'antigène), la coqueluche (Ce pour vaccin coquelucheux à germes entiers ; Ca pour vaccin coquelucheux acellulaire ; C ou c en fonction de la dose d'antigène) la poliomyélite (P), l'*Hæmophilus influenzae* de type B (Hib) et l'hépatite B (HB).

L'anatoxine (quantité d'antigène au moins égale à 40 UI par dose) entre dans la composition des vaccins tétravalents DTTPCa, des vaccins pentavalents DTTPCaHib et des vaccins hexavalents DTTPCaHib HB. Seuls ces vaccins sont susceptibles d'être utilisés en primovaccination chez l'enfant ainsi que pour le premier rappel.

Pour les doses de rappel ultérieur (à partir de 6 ans), des vaccins combinés antitétaniques et antidiphtériques à teneur réduite en antigène diphtérique (d : dose 15 fois moins importante que D) mais aussi antitétanique (quantité d'antigène au moins égale à 20 UI par dose) sont disponibles et auxquels on peut associer le vaccin anti-poliomyélitique injectable dTPCa et le vaccin coquelucheux acellulaire.

L'anatoxine tétanique sert également de protéine porteuse dans certains vaccins conjugués, notamment

LE SAVIEZ-VOUS ?

L'histoire de la fabrication de l'anatoxine tétanique est très liée à celle de la toxine diphtérique. Le bacille de la diphtérie a été observé pour la première fois par Edwin Klebs sur un frottis de membrane et mis en culture en 1884 par Friedrich Loeffler (bacille de Klebs-Loeffler), qui a aussi montré que la bactérie était pathogène chez les animaux. Les bacilles n'étaient présents que dans la gorge et on ne les retrouvait pas dans les autres organes présentant pourtant des lésions caractéristiques. Loeffler avait déjà pensé à l'existence d'une toxine secrétée par les bacilles.

En 1888, Émile Roux et Alexandre Yersin établirent une corrélation entre l'infection focale et les lésions distantes, et postulèrent que celles-ci pouvaient être produites par une exotoxine thermolabile présente dans les filtrats de culture bactérienne. En 1890, Emil Von Behring et Shibasaburo Kitasato montraient l'existence d'une antitoxine spécifique dans le sérum d'animaux ayant reçu des doses sublétales de toxine. Ce sérum avait la capacité de neutraliser la toxine présente dans les filtrats de culture. On commença à traiter les enfants par sérothérapie un an plus tard. Les essais commencèrent à l'hôpital des Enfants Malades. Pendant ce temps, à l'hôpital Trousseau, on conservait les soins classiques par manque d'antisérum. La mortalité aux Enfants Malades chuta de 51 % à 24 % alors qu'elle restait constante, autour de 60 %, à Trousseau.

Roux présenta ses brillants résultats au congrès d'hygiène de Budapest en 1894 et rendit hommage à la découverte de Behring et Kitasato. Theobald Smith, aux États-Unis, utilisa un mélange neutre de toxine diphtérique et d'antitoxine de cheval pour immuniser des cobayes et des chevaux puis des enfants. Un programme à grande échelle de vaccination des enfants scolarisés dans la ville de New York fut entrepris par Park en 1922. Cette technique fut utilisée jusqu'en 1924 puis remplacée par des anatoxines.

Alexander Glenny et Hopkins en Angleterre montrèrent, en 1923, que l'action du formol pouvait transformer la toxine diphtérique en toxine atténuée ou *Toxoid*. Une anatoxine (*ana* en grec : en arrière, en sens inverse) diphtérique stable, totalement dépourvue de toxicité fut finalement produite en 1923 par Gaston Ramon par action conjuguée du formol et de la chaleur. Cet auteur rapporta également un essai d'inoculation sans effet secondaire... sur lui-même. La vaccination par l'anatoxine de Ramon commença en 1923 sur un petit nombre d'enfants puis devint d'emploi courant vers 1928 et obligatoire en France le 28 juin 1938.

La mise au point de l'anatoxine tétanique emprunte une voie parallèle. Des expériences chez l'animal permirent à Arthur Nicolaier, en 1884, de découvrir que le tétanos était associé à certains bacilles du sol. Il pensait que le tétanos était dû à la diffusion d'un poison produit au niveau des blessures contaminées par le sol. En 1889, Kitasato isola l'agent causal. L'existence d'une toxine tétanique fut démontrée en 1890 par Knud Faber et l'antitoxine tétanique identifiée la même année par Von Behring et Kitasato après immunisation de lapin par une toxine atténuée. L'antitoxine tétanique fut préparée ensuite en grande quantité par immunisation de chevaux. De nombreuses tentatives visant à préparer une anatoxine sans danger, stable et efficace chez l'homme échouèrent. Le même procédé que celui utilisé pour la mise au point de l'anatoxine diphtérique fut utilisé par Ramon.

Ramon et Zoeller réussirent ainsi les premières vaccinations humaines avec l'anatoxine tétanique.

des vaccins conjugués anti-Hib, anti-méningococciques (A, C, ACYW et les associations C-Hib, CY-Hib), antipneumococciques (VPC) et anti-typhoïdiques (VTC).

■ Immunogénicité et efficacité

Il n'existe pas d'indicateur immunologique avéré de la protection contre le tétanos. La quantité minimale

d'anticorps circulants (AC) qui garantit, dans la plupart des cas, une immunité contre le tétanos dépend de l'épreuve utilisée. Dans les tests de neutralisation *in vivo* ou les titrages

immuno-enzymatiques ELISA modifiés, on estime généralement que les concentrations dépassant 0,01 UI sont protectrices, tandis que des concentrations d'anticorps d'au moins 0,1-0,2 UI/mL sont considérées comme productrices pour les méthodes ELISA standards. Le but doit être de maintenir une forte concentration en anticorps tout au long de la vie.

La protection est incomplète après la première dose de vaccin, mais des concentrations en AC suffisantes pour conférer une protection à court terme sont obtenues chez la majorité des sujets après l'administration de 2 doses espacées d'au moins 4 semaines. L'immunité baisse au cours du temps. Un an après la vaccination, la proportion de personnes insuffisamment protégées peut atteindre 20 % et la concentration moyenne en AC peut tomber en dessous du seuil de protection [1]. Une troisième dose induit l'immunité chez près de 100 % des personnes vaccinées.

Dans une étude réalisée auprès de femmes enceintes sans antécédent de vaccination antitétanique, 78 % des femmes ayant reçu 2 doses de vaccin au cours de la grossesse présentaient des taux d'AC antitétaniques supérieurs au seuil de protection 3 ans plus tard. Les nourrissons nés de mères dont les taux d'AC antitétaniques sont insuffisants peuvent être exposés à un risque de tétanos. Une troisième dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique doit être administrée lors de la grossesse suivante ou au moins 6-12 mois après les 2 premières doses [1].

Les doses de vaccin antitétanique doivent être espacées d'au moins 4 semaines pour induire une réponse immunitaire suffisante, s'accompagnant d'une augmentation de la concentration en AC antitétaniques. L'allongement de cet intervalle à 2 mois provoque une réponse immunitaire plus forte. Après la troisième dose, toute dose supplémentaire administrée après un intervalle

d'au moins 1 an se traduit par une hausse du taux d'AC antitétaniques et une prolongation de la durée de l'immunité.

La réponse immunitaire aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique a tendance à décliner avec l'âge. Des études comparatives montrent que les enfants parviennent généralement à des taux d'AC plus élevés que les adultes. Chez les adultes non préalablement vaccinés, une troisième dose administrée 6-12 mois après les 2 premières induit des titres élevés d'AC antitétaniques de longue durée de vie.

Plusieurs vaccins conjugués polyosideprotéine utilisant l'anatoxine tétanique comme protéine porteuse ont été mis au point. Il a été montré que l'administration concomitante du vaccin anti-Hib conjugué à l'anatoxine tétanique (PRP-T) et du vaccin DTC induit une réponse en AC antitétaniques équivalente ou supérieure à celle produite par le seul DT. Bien que les vaccins PRP-T et DT induisent un taux d'AC supérieur au seuil de protection proposé (0,01 UI/mL), la réponse en AC est plus faible avec le vaccin PRP-T qu'avec le vaccin DT. Les vaccins PRP-T ne peuvent donc pas se substituer aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique. Les données rapportées aux Philippines et au Royaume-Uni ont montré que les vaccins conjugués à l'anatoxine tétanique sont susceptibles de renforcer la réponse en AC antitétaniques et de servir de rappel [1].

Le vaccin anti-méningococcique contenant le polyoside capsulaire A (PsA) conjugué à l'anatoxine tétanique (PsA-TT) augmente le taux d'AC antitétaniques chez les sujets préalablement vaccinés âgés de 12 mois à 35 ans dans plusieurs pays africains et en Inde. Le vaccin PsA-TT ne doit pas se substituer aux vaccins à base d'anatoxine tétanique mais son utilisation présente l'avantage supplémentaire d'une dose additionnelle de rappel par l'anatoxine tétanique [5]. La vaccination maternelle par le Tdca/VPI induit une réponse

immunitaire accrue du nourrisson à l'anatoxine tétanique et aux vaccins conjugués la contenant [1].

Le programme de vaccination français est rappelé dans *l'encadré I* [6].

L'efficacité des vaccins contenant l'anatoxine tétanique a été constatée de manière empirique depuis la Deuxième Guerre mondiale. Aucun essai clinique conforme aux normes actuelles de conduite des essais contrôlés randomisés n'a été réalisé pour évaluer l'efficacité des vaccins contenant l'anatoxine antitétanique contre le tétanos non néonatal. Les résultats d'études d'efficacité menées auprès des femmes enceintes et de femmes en âge de procréer vaccinées par l'anatoxine tétanique pour prévenir le tétanos néonatal peuvent être admis comme preuve d'efficacité de ce vaccin [1]. Ils montrent qu'une dose unique de vaccin contenant l'anatoxine tétanique n'a pas d'effet protecteur contre le tétanos néonatal. L'efficacité de 2 doses ou plus d'anatoxine tétanique,

Calendrier vaccinal français

Le vaccin antitétanique fait partie des vaccins obligatoires du nourrisson depuis 1940 et, depuis le 1^{er} janvier 2018, il est inclus dans la liste des 11 vaccinations obligatoires à administrer avant l'âge de 18 mois pour tout enfant né après le 1^{er} janvier 2018.

Chez les nourrissons et les enfants, le calendrier vaccinal prévoit 2 doses à 2 mois d'intervalle dès l'âge de 2 mois, puis des rappels aux âges de 11 mois, 6 ans et 11-13 ans.

Les rappels suivants seront administrés à l'âge adulte à 25, 45 et 65 ans, puis tous les 10 ans à partir de 75 ans.

Pour les adultes non vaccinés, la primovaccination comporte deux doses à 2 mois d'intervalle, avec un rappel à 6 à 12 mois plus tard puis l'administration de rappels aux âges prévus par le calendrier vaccinal en vigueur.

Encadré I.

administrées selon un calendrier approprié aux femmes enceintes ou en âge de procréer pour prévenir la mortalité néonatale due au tétanos, était de 94 % (IC 95 % : 80-98).

La prévention du tétanos néonatal dépend de la vaccination antitétanique maternelle qui induit une production d'AC IgG spécifiques, qui sont transmis au fœtus par voie transplacentaire. La concentration sérique du nourrisson en AC antitétaniques à la naissance est égale ou supérieure à celle de la mère. La transmission transplacentaire des AC peut être réduite si l'intervalle entre la dernière dose d'anatoxine tétanique et l'accouchement est court (moins de 14 jours) ainsi qu'en cas de prématurité ou d'infections maternelles telles que l'infection à VIH, l'hypergammaglobulinémie dans un contexte palustre ou l'infection palustre chronique du placenta [1].

Durée de la protection et nécessité des rappels

La durée de la protection dépend de plusieurs facteurs, notamment de l'âge de la personne vaccinée, du nombre de doses administrées et de l'intervalle entre ces doses. Les données des études sérologiques indiquent que l'administration d'une série de primovaccination de 3 doses d'anatoxine tétanique au nourrisson, suivies d'une dose de rappel dans la deuxième année de vie, confèrent une protection pendant 3 à 5 ans. Une dose de rappel supplémentaire (chez le jeune enfant) protège jusqu'à l'adolescence et une autre administrée à l'adolescence induit une immunité pendant une bonne partie de l'âge adulte, protégeant ainsi les femmes pendant la période où elles sont en âge de procréer.

Certains experts estiment que l'administration de 5 doses au cours de l'enfance suffit à fournir une protection à long terme, dans la mesure où la plupart des cas de tétanos observés dans

les pays développés concernent des personnes non vaccinées ou ayant reçu moins de 5 doses de vaccin. Les rappels peuvent encore induire une réponse au bout de 25-30 ans, ce qui témoigne de la persistance de la mémoire immunitaire. Les données d'enquêtes sérologiques indiquent que les doses de rappel sont cruciales chez l'adolescent et l'adulte pour maintenir le taux élevé d'AC susceptibles de persister pendant des décennies [1].

Les données recueillies dans le cadre d'une revue systématique [7] indiquent que l'administration d'une dose de rappel du vaccin Tdca ou Td aux adolescents et aux adultes induit une forte réponse immunitaire humorale à tous les antigènes vaccinaux. Dix ans après la vaccination, les taux d'AC antitétaniques demeurent supérieurs à leur niveau pré-vaccinal et restent protecteurs ($\geq 0,1$ UI/mL) chez 97 % des adolescents et des adultes.

Tolérance du vaccin

L'anatoxine tétanique, utilisée seule ou dans diverses associations, est considérée comme très sûre. Des réactions locales bénignes de type douleur et érythème sont fréquentes de même que des réactions systémiques bénignes (fièvre). L'intensité et la fréquence des réactions locales et systémiques ont tendance à augmenter avec le nombre de doses reçues. Il existe par ailleurs un risque de réaction locale exagérée lorsqu'on vaccine un sujet dont les AC antitétaniques sont déjà élevés (phénomène d'Arthus). Les manifestations générales graves sont très rares. Des cas de neuropathies périphériques de type névrite du plexus brachial ont été signalés. Selon les données de surveillance passive aux États-Unis, le nombre de cas notifiés dans les 60 jours de la vaccination était de 0,69 pour 10 millions de doses. Il en est de même pour de rares cas de syndrome de Guillain Barré, mais la relation causale n'a pas été clairement établie [8].

Une revue systématique récente [9] a montré que l'utilisation des vaccins combinés DTCa-hepB-Hib et DTCE-HepB-Hib n'augmentait pas l'incidence de manifestations indésirables graves par rapport aux vaccins individuels, mais provoquait des réactions mineures un peu plus fréquentes telles que rougeur et douleur.

Toute réaction anaphylactique sévère à un composant vaccinal ou à une dose antérieure constitue une contre-indication à des vaccins contenant l'anatoxine tétanique. Les vaccins contenant l'anatoxine tétanique sont considérés comme sûrs pour les femmes enceintes, et la vaccination de ces dernières est recommandée dans l'objectif de prévenir le tétanos maternel et néonatal.

Soins des plaies pour la prévention du tétanos

Le type de prophylaxie antitétanique nécessaire à la suite d'une blessure dépend de la nature de la lésion et des antécédents vaccinaux du patient [10]. Toutes les plaies doivent être rapidement nettoyées et débridées. L'immunisation passive par immunoglobuline antitétanique, de préférence d'origine humaine, est recommandée à titre de prophylaxie en présence de plaies souillées chez les personnes dont la vaccination est incomplète ou dont les antécédents vaccinaux sont incertains. L'administration d'une dose de rappel de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, adaptée à l'âge du patient, est préconisée en cas de vaccination incomplète. Les recommandations françaises sont reproduites dans le **tableau I**.

Conclusion

Le tétanos maternel et néonatal reste un problème de santé publique dans le monde, dans les pays où les programmes de vaccination ne sont pas applicables ou

Type de blessure	Personne à jour de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en vigueur*	Personne non à jour
Mineure, propre	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Administration immédiate d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.
Majeure** ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique	Pas d'injection. Préciser la date du prochain rappel.	Dans un bras, immunoglobuline tétanique humaine 250 UI. Dans l'autre bras, administration d'une dose de vaccin contenant la valence tétanique. Proposer si nécessaire un programme de mise à jour et préciser la date du prochain rappel.

* Personnes âgées de moins de 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de vingt ans. Personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de dix ans.
** Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.

Tableau 1: Recommandations françaises pour la prévention du tétanos.

appliqués. Dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée, les taux d'incidence du tétanos sont faibles, survenant après une plaie ou une blessure chez les personnes non ou insuffisamment vaccinées. La prévention de la maladie repose sur la vaccination par l'anatoxine tétanique. La maladie elle-même n'est pas immunisante. Tous les cas et les décès sont évitables par l'application d'un programme de vaccination adéquat visant à créer et entretenir l'immunité.

Les recommandations de l'OMS [1, 11]

Les objectifs de la vaccination antitétanique sont d'éliminer le tétanos maternel et néonatal et de conférer à toutes les personnes une protection à vie contre le tétanos, en obtenant et en maintenant une couverture de la vaccination par 6 doses de vaccin

contenant l'anatoxine tétanique (3 doses de primovaccination et 3 doses de rappel) dans le cadre des programmes de vaccination systématique de l'enfant.

Tous les enfants dans le monde entier devraient être vaccinés contre le tétanos. Une série de 3 doses de primovaccination par l'anatoxine tétanique est recommandée, la première devant être administrée à partir de l'âge de 6 semaines. Les doses suivantes seront administrées avec un intervalle minimal de 4 semaines entre les doses.

Les programmes de vaccination devront veiller à ce que 3 doses de rappel de l'anatoxine tétanique (portant ainsi à 6 le nombre total de doses) soient administrées, de préférence pendant l'enfance pour s'achever à l'adolescence afin de garantir une protection tout au long de l'adolescence et de l'âge adulte. Ces trois doses de

rappel devraient être administrées aux âges suivants : 12-23 mois, 4-7 ans et 9-15 ans. Dans l'idéal, elles devraient être espacées d'au moins 4 ans. Il convient de saisir toutes les occasions d'administrer ou d'achever la série complète de vaccination par l'anatoxine tétanique chez les personnes qui n'ont pas été vaccinées ou l'ont été de manière incomplète. Chaque individu devrait se voir remettre un carnet de vaccination et être informé de la nécessité de le conserver.

D'autres efforts de prévention du tétanos doivent également être effectués, pour tous les âges et pour les deux sexes, en assurant une éducation individuelle et communautaire sur les règles d'hygiène applicables aux soins des plaies et sur l'importance des protocoles chirurgicaux standards conformes aux lignes directives de l'OMS.

Dans les pays où le tétanos maternel et néonatal n'a pas encore été éliminé et dans les zones où il demeure un problème de santé publique, une attention toute particulière doit être portée à la vaccination des femmes en âge de procréer. Il convient, en tant que stratégie minimale de protection des nouveau-nés, de vérifier les antécédents de vaccination antitétanique de toutes les femmes enceintes lors de leur première consultation prénatale, et d'administrer les doses manquantes à cette occasion ainsi que lors des consultations suivantes le cas échéant.

Les femmes enceintes pour lesquelles on ne dispose pas de renseignements fiables sur les vaccinations antitétaniques antérieures doivent recevoir au moins 2 doses contenant l'anatoxine tétanique (de préférence Td) espacées d'au moins 4 semaines, la deuxième dose devant être administrée au moins 2 semaines avant la naissance. Pour garantir une protection pour une période d'au moins 5 ans, une troisième dose doit être administrée 6 mois plus tard au moins. Une quatrième et une cinquième dose seront administrées à intervalle d'au moins 1 an

ou lors des grossesses suivantes, pour induire une protection à vie.

Les femmes enceintes qui n'ont reçu que 3 doses d'anatoxine tétanique au cours de l'enfance, sans dose de rappel, doivent recevoir 2 doses de vaccin contenant l'anatoxine tétanique dès que possible durant la grossesse, les doses devant être espacées d'un moins 4 semaines et la deuxième dose devant être administrée au moins 2 semaines avant la naissance. Les femmes qui ont reçu 4 doses d'anatoxine tétanique au cours de l'enfance ou de l'adolescence n'ont besoin que d'un rappel qui doit être administré dès que possible. Dans ces deux scénarios, l'obtention d'une protection à vie exige une sixième dose administrée au moins un an après la cinquième.

Dans les pays qui n'ont pas atteint l'objectif d'élimination du tétanos maternel et néonatal, l'approche "haut risque" devrait être intégrée à la stratégie d'élimination. Cette approche cible l'ensemble des femmes en âge de procréer et consiste à réaliser 3 tournées de vaccination sous forme de vaccin contenant l'anatoxine tétanique, quel que soit le statut vaccinal, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les doses 1 et 2 et d'au moins 6 mois entre les doses 2 et 3. La promotion des règles d'hygiène lors des accouchements et des soins du cordon ombilical constitue une activité complémentaire importante pour prévenir le tétanos maternel et néonatal.

Vaccination en cas de lésion : bien que la vaccination, si elle est adéquate, soit censée garantir une protection suffisante contre le tétanos, les médecins peuvent décider d'administrer une dose de vaccin contenant l'anatoxine tétanique (de préférence le Td) en cas de lésion traumatique, en sus d'autres mesures préventives dans le cadre d'une prise en charge des plaies, si la lésion est grave ou si les informations sur les antécédents de vaccination antitétanique du patient sont peu fiables.

POINTS FORTS

- *Clostridium tetani*, bactérie responsable du tétanos, pénètre dans l'organisme par les plaies et les lésions tissulaires contaminées.
- Quand les conditions d'anaérobiose sont réunies, les spores dormantes peuvent se transformer en bacilles producteurs de toxine.
- De nombreux cas de tétanos sont liés à la naissance et surviennent chez les mères insuffisamment vaccinées ou chez leur nouveau-né.
- L'OMS estime qu'en 2015, quelques 34 000 nouveau-nés sont décédés de tétanos néonatal.
- En France, le tétanos est une maladie à déclaration obligatoire. Entre 2012 et 2017, 35 cas de tétanos ont été déclarés avant tout chez des personnes âgées, majoritairement des femmes. La létalité est de 23 %.
- Le tétanos ne peut être prévenu que grâce aux vaccins contenant l'anatoxine tétanique. La maladie n'est pas immunisante. La guérison du tétanos ne confère aucune protection.
- La tolérance du vaccin est bonne. Son efficacité a été démontrée de manière empirique.

L'immunisation passive par immunoglobulines antitétaniques, de préférence d'origine humaine, peut être indiquée à titre de prophylaxie en présence de plaies souillées chez les patients dont la vaccination est incomplète.

Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins antitétaniques. *WER* 2017;92:53-76.

BIBLIOGRAPHIE

1. World Health Organization. Organisation mondiale de la santé. Weekly epidemiological record. Relevé épidémiologique hebdomadaire.
2. LIU L, OZA S, HOGAN D *et al.* Global, regional and national causes of under-5 mortality in 2000-15: an updated systematic analysis with implications for the Sustainable Development Goals. *Lancet*, 2016;388:3027-3035.
3. CDC. Tétanos surveillance – United States, 2001-2008. *MMWR*, 2011;60:365-369.
4. ANTONA D, MAINE C, LEVY-BRUHL D. Le tétanos en France entre 2012 et 2017. *Bull Epidemiol Hebd*, 2018;42:828-833.
5. BORROW R, TANG Y, YABUKU A *et al.* MenAfriVac as an antitetanus vaccine. *Clin Infect Dis*, 2015;61:S570-S577.
6. Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. Paris : Ministère des Solidarités et de la Santé. 2019. solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal
7. CAPUA T, KATZ JA, BOCCHINI JA. Update on adolescent immunizations: selected review of US recommendations

- and literature. *Curr Opin Pediatr*, 2013;25:397-406.
8. TUTTLE J, CHEN RT, RANTALA H *et al*. The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanos-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health*, 1997;87:2045-2048.
9. BAR-ON ES, GOLDBERG E, HELLMANN S *et al*. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and haemophilus influenzae b (HIB). *Cochrane Database Syst Rev*, 2012:CD005530.
10. Haut Conseil de la Santé Publique. Avis relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies du 24 mai 2013. www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapports-domaine?clefr=350
11. WHO. Tetanus vaccines: WHO position paper. February 2017. <https://www.who.int/publications/m/item/tetanus-vaccines>
- Recommandations. *Vaccine*, 2018; 36:3573-3575.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants: consultant et/ou participation à des réunions ou des enseignements postuniversitaires pouvant être rémunérés; invitation à des congrès: ESPID, ICAAC, SFP; pour les laboratoires Sanofi Pasteur, GSK, Pfizer, MSD, Novartis et Astrazeneca. Liens d'intérêts déclarés et consultables sur www.transparence.sante.gouv.fr

Corynebacterium diphtheriae



B. SOUBEYRAND

Consultant en vaccinologie, LYON.

“Rien en biologie n'a de sens, si ce n'est à la lumière de l'évolution.”

Theodosius Dobzhansky (1900-1975) [1]

La prévention c'est arriver le premier¹, d'accord ! Mais à partir de quand ?

Présentes sur Terre depuis plus de 3,5 milliards d'années, les archées et les bactéries, se fondant les unes dans les autres par endosymbiose, auraient créé toutes les cellules vivantes. L'Homme n'apparaît au fond que comme l'une de ces innombrables productions complexes qui, par le jeu de la coévolution, construisent inlassablement une individuation incertaine [2, 3].

La prévention ne naît pas avec Semmelweis, Jenner ou Pasteur, elle naît d'une certaine façon avec la naissance du

vivant. Qu'est-ce qu'arriver premier, si ce n'est le moteur même de l'évolution par lequel les êtres vivants proposent à chaque génération de nouveaux phénotypes au crible d'un environnement préexistant ? La succession séculaire des multiples avatars cliniques et épidémiologiques de la diphtérie illustrent la coévolution singulière d'*Homo* et de *Corynebacterium*, chacun cherchant consciemment ou non à “arriver le premier”.

La diphtérie, une énigme nosologique

La diphtérie, maladie à la fois locale et générale, constitue une énigme nosologique jusqu'au XIX^e siècle. Perdue au milieu de toutes les esquinancies, Bretonneau parvient à identifier, à l'occasion de l'épidémie de Tours de 1818, une angine spécifique associée à une entité nosologique unique, qu'il baptise “diphthérite”, du grec ancien *diphtheria* qui signifie “membrane”. Cette angine extensive, dite maligne ou gangréneuse, se distingue des autres angines par une mortalité importante. Elle correspond au *croup* décrit par le médecin écossais Home en 1765 (*to croup*: crier d'une voix rauque). Bretonneau établit la contagiosité de la diphtérite. Trousseau montre ensuite le possible caractère général de l'affection et modifie son appellation en “diphtérie”, car ne se réduisant pas à une seule inflammation.

L'agent causal, les souches toxiques de *Corynebacterium diphtheriae* (*C. diphtheriae*), est identifié en 1883

par Klebs puis isolé et cultivé l'année suivante par Loeffler.

La solution complète de l'énigme est apportée en 1889 par Roux et Yersin qui font la preuve que la diphtérie n'est pas directement due à la multiplication bactérienne locale mais la conséquence de la production et de la diffusion d'une exotoxine par la bactérie. Cette découverte est une contribution fondamentale au traitement (sérothérapie) et à la prévention (vaccination) des maladies infectieuses causées par des bactéries toxigènes.

À la fin du siècle, la réalité des infections bactériennes apparaît bien établie mais il n'existe pas pour autant de traitement. La voie est ouverte en 1890 par von Behring et Kitasato avec la mise au point de l'antitoxine diphtérique, qui devient dans les années suivantes la base de la sérothérapie [4].

Virulence et pathogénicité de *C. diphtheriae*

Le pouvoir pathogène de *C. diphtheriae* est lié à l'expression de facteurs de virulence², parmi lesquels des facteurs d'adhésion (*pili* et adhésines), des agglutinines, des hémolysines et certains constituants de la paroi cellulaire tels que les antigènes O et K, le *cord factor*, un glycolipide toxique qui confère une résistance à la phagocytose et facilite l'invasion tissulaire. La toxine diphtérique (TD) est le facteur majeur de virulence de *C. diphtheriae*.

¹ 1374, *prevencion*: “action d'arriver le premier”. www.cnrtl.fr/etymologie/pr%C3%A9vention

² La virulence mesure le succès reproductif (du microorganisme). La pathogénicité est la capacité à rendre l'hôte malade (et donc à diminuer son succès reproductif !). Il n'y a pas de stricte corrélation entre virulence et pouvoir pathogène.

Sa synthèse nécessite la présence du gène *tox* apporté par un virus, le corynebactériophage β . Après pénétration dans *C. diphtheriae*, le génome viral s'insère dans celui de la bactérie. Sous cette forme de prophage, le virus n'est pas pathogène, son génome gouverne la machinerie cellulaire pour la production et la libération de nouveaux phages sans que la bactérie ne soit lysée (lysogénie). Le virus peut rester sous cette forme aussi longtemps que la bactérie n'est pas stressée. Il peut même être transmis à la descendance de la bactérie par simple duplication de son génome lors de la division cellulaire.

Seules les souches de *C. diphtheriae* lysogènes pour le gène *tox* sont en mesure de produire la TD lorsque les conditions l'imposent. Elles sont dites toxigènes (souches *tox+*) [5]. L'espèce *C. diphtheriae* comprend quatre biotypes, *gravis*, *varitans*, *intermedius* et *belfanti*, et tous, à l'exception de *belfanti*, peuvent la produire. Deux autres espèces appartenant au genre *Corynebacterium*, *C. ulcerans* et *C. pseudotuberculosis*, peuvent également, bien que beaucoup plus rarement, être lysogènes pour *tox* et responsables de diphtérie.

L'Homme et quelques animaux domestiques comme les chevaux, les chiens, les vaches, etc. sont les seuls hôtes naturels de *C. diphtheriae tox+*. La diphtérie naturelle est une maladie strictement humaine³. L'infection donne plus souvent lieu à un portage asymptomatique qu'à des manifestations cliniques aiguës. La dissémination du germe se fait à partir des malades, des porteurs de lésions cutanées chroniques non diagnostiquées et surtout à partir des individus asymptomatiques porteurs de la bactérie au niveau pharyngé ou surinfectant des plaies cutanées chroniques pendant plusieurs semaines ou mois en l'absence de traitement.

En cas d'infection pharyngée par *C. diphtheriae tox+*, après quelques jours d'incubation, la maladie se déclare par une fièvre modérée et une pharyngite exsudative bénigne. Dans les cas graves, des fausses membranes se forment progressivement sur les amygdales puis s'étendent à la cavité nasale et au larynx provoquant une obstruction des voies aériennes (*croup*). L'exotoxine pantrope diffuse dans le sang à partir des lésions muqueuses et atteint des organes tels que le myocarde, les reins et le système nerveux. L'infection par *C. diphtheriae* d'une plaie cutanée génère beaucoup moins fréquemment de complications générales (3 à 28 % des cas) que celle des voies respiratoires [6]. La conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie est détaillée dans l'avis de la commission spécialisée Maladies transmissibles du Haut Conseil de la santé public [7].

Les infections et les maladies dues à des corynébactéries qui ne produisent pas de toxine ne sont pas responsables de diphtérie *stricto sensu*. Elles ne seront pas considérées ici.

L'épidémiologie de la diphtérie et ses multiples avatars

L'histoire de la diphtérie se caractérise par une succession d'accidents épidémiologiques qui diffèrent selon la région du monde considérée.

>>> Dans les pays occidentaux industrialisés, tempérés, aucun cas de "mal de gorge malin" n'est signalé durant les 16 siècles qui suivent la probable première description par Aretaeus le Cappadocien (81-138 après J.-C.). Si l'on exclut les possibles épidémies de *Morbus suffocans* ou *garrotillo* du milieu ^{xvi} siècle en Espagne, l'histoire moderne de la diphtérie naît avec l'épidémie de

la Nouvelle-Angleterre de 1735, la maladie se propageant ensuite sous forme de grandes épidémies à toute l'Europe et aux États-Unis d'Amérique.

Pour Loeffler, à la fin du ^{xix} siècle, la diphtérie respiratoire est une maladie nouvelle. À cette époque, 5 à 10 % de la population contractent la maladie et, avant l'introduction de la sérothérapie, les taux de létalité de la diphtérie respiratoire, d'autant plus élevés que l'enfant est jeune, peuvent atteindre 50 % (42 % à New York de 1880 à 1886). Dans le même temps, la diphtérie quitte les campagnes pour les villes et William Osler de noter : "Il est remarquable que, si les maladies contagieuses ont diminué au cours de la dernière décennie, la diphtérie, en particulier dans les villes, a augmenté", et d'avertir le personnel médical qu' "aucune maladie des régions tempérées n'est plus mortelle pour les médecins et les infirmières [que la diphtérie]" [8].

Dans les années 1930, la diphtérie est la première cause de décès des enfants entre 4 et 10 ans. À l'âge de 15 ans, 80 % des enfants sont immunisés par infection naturelle symptomatique ou non [9, 10].

Dans les années 1950, avant que la vaccination ne se soit généralisée, l'incidence de la diphtérie commence à diminuer et les cas à se déplacer vers des individus plus âgés. Néanmoins, à l'introduction du vaccin, plus de 40 % des cas concernent encore des enfants de moins de 5 ans et 70 % des enfants de moins de 15 ans. La vaccination, en se généralisant progressivement entre 1920 et 1950 dans toute l'Europe occidentale, en Russie et en Amérique du Nord, accentue le phénomène jusqu'à une quasi-disparition de la maladie dans les années 1970 [10] (**fig. 1**).

Cependant, dans les années 1990, une épidémie massive de diphtérie de plus 150 000 cas et 5 000 décès se produit dans la Fédération de Russie et dans les états nouvellement indépendants de l'ex-Union soviétique. L'incidence

³ Il est malgré tout possible de reproduire expérimentalement une diphtérie toxinique par injection de TD chez les non-humains. La sensibilité à la TD est variable selon les espèces et fonction de la voie d'administration.

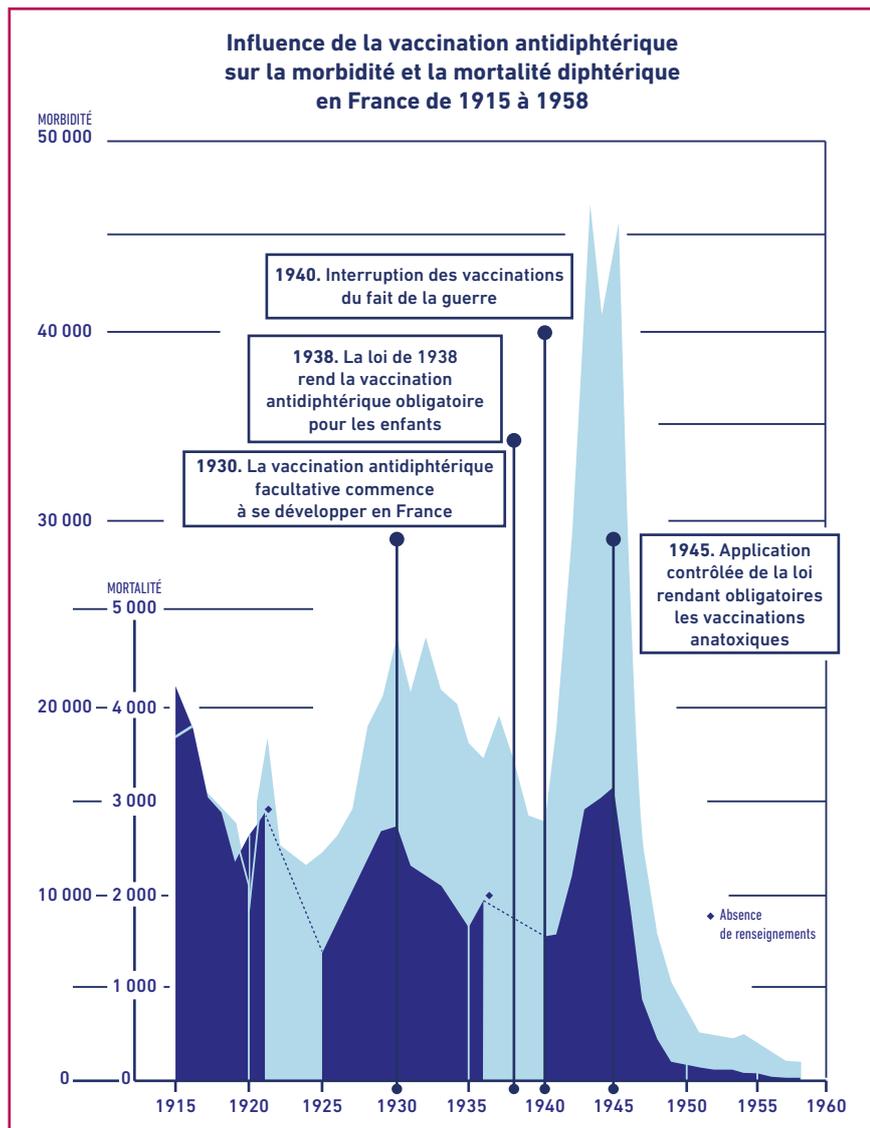


Fig. 1 : Histoire de la vaccination diphtérique et de l'épidémiologie de la diphthérie en France (1915-1958, source : Institut Pasteur).

la plus élevée et les cas les plus graves concernent les 40-49 ans, qui étaient de jeunes enfants au moment de l'introduction de la vaccination en Union soviétique [11].

>>> Dans les pays en développement, tropicaux, avant que la primo-vaccination (sans rappel) des enfants ne soit largement pratiquée à partir de la fin des années 1970, la diphthérie est essentiellement une maladie infantile, 70 à 90 % des cas étant rapportés chez

des enfants de moins de 10 ans. Des flambées épidémiques caractéristiques de l'ère prévacinale des pays industrialisés sont très rares. La diphthérie survient sous forme de petites épidémies localisées et sporadiques et n'est pas considérée comme un problème épidémiologique majeur [10].

Entre 1980 et 2000, grâce au Programme élargi de vaccination de l'OMS, le nombre total de cas notifiés dans le monde chute de plus de 90 %. Depuis, l'incidence de

la diphthérie stagne et 90 % des cas résiduels surviennent sous forme d'épidémies dans les pays en développement. En effet, à partir des années 1990, des épidémies de diphthérie sont rapportées dans des pays dont la couverture vaccinale est relativement élevée chez les enfants âgés de 5 à 10 ans, avec un changement dans la répartition par âge semblable à celui qui s'est produit dans les pays industrialisés 30 ou 40 ans plutôt. Ces épidémies sont également caractérisées par une forte proportion de complications et des taux élevés de létalité.

Arriver premier : le jeu de la coévolution

Cette succession d'artefacts épidémiologiques et cliniques doit être interprétée comme la conséquence macroscopique d'une course aux armements à l'échelle moléculaire entre *C. diphtheriae* et *Homo* dans le cadre d'une coévolution. Deux périodes de durée très inégale marquent l'histoire du jeu : la première, l'ère antévaccinale, se joue sur des centaines de milliers d'années, sans conscience, à armes égales, sans la vaccination ; durant la seconde, l'ère vaccinale actuelle, *Homo* désormais *sapiens* bénéficie de son cortex et donc de la vaccination, pas très *fairplay* mais décisif... du moins jusqu'à présent !

1. L'ère antévaccinale

Jadis, il est probable que *C. diphtheriae* ait évolué à partir de corynébactéries du sol, purement saprophytes, étroitement associées à des mammifères en évolution, y compris l'Homme. Des plaies mineures de la peau auraient fourni un environnement nutritif riche favorisant la croissance de tels organismes. Le bacille diphthérique aurait acquis la capacité de s'implanter, de persister et de se multiplier pendant plusieurs mois dans les tissus vivants en dépit des mécanismes naturels de défense de l'hôte et de la présence d'autres microorganismes.

L'acquisition fortuite de deux facteurs de virulence supplémentaires aurait donné à *C. diphtheriae* un avantage compétitif déterminant pour la colonisation de l'hôte et conféré son pouvoir pathogène : la production d'une toxine pour accéder au fer intracellulaire⁴ et l'expression d'un système d'adhérence aux cellules épithéliales pharyngées humaines⁵.

>>> La toxine diphtérique : la bataille du fer

Le fer est indispensable à la croissance de la plupart des organismes vivants mais, bien qu'étant un des éléments les plus abondants de la croûte terrestre, il est difficilement accessible en raison de sa faible solubilité.

Pour s'opposer à l'invasion par des bactéries, une des premières lignes de défense acquises par les vertébrés au cours de l'évolution consiste à les priver de nutriments, c'est "l'immunité nutritionnelle". Parmi les différents systèmes utilisés, l'un des plus efficaces est la séquestration du fer. La grande majorité du fer chez les vertébrés est intracellulaire, séquestrée dans la ferritine ou complexée au sein de l'hème, cofacteur de l'hémoglobine et de la myoglobine (les hématies contiennent la moitié du fer de l'organisme). L'environnement aérobic et le pH neutre du sérum garantissent un fer extracellulaire insoluble et donc difficile d'accès, difficulté renforcée par la transferrine et la lactoferrine qui lient le fer extracellulaire avec une très forte affinité. L'immunité nutritionnelle garantit ainsi une quantité de fer libre disponible très inférieure à celle dont les bactéries ont besoin pour se reproduire et provoquer une maladie [12].

De son côté, *C. diphtheriae* a acquis la capacité de détecter la présence d'hème et/ou la raréfaction des ressources en fer, indiquant un hôte vertébré et/ou la présence de bactéries compétitrices.

Une pénurie de fer active des gènes bactériens qui induisent l'expression du gène *tox* codant pour la production de la TD et de ceux codant pour celle des protéines d'acquisition du fer, les sidérophores [13].

À la suite de la fixation de la TD sur le récepteur EGF (*epidermal growth factor*), présent sur toutes les cellules humaines, et à son internalisation par l'intermédiaire de son fragment B non toxique, un fragment hautement toxique A se détache et inactive le facteur EF-2 (*elongation factor-2*). L'arrêt complet de l'élongation des chaînes peptidiques survient dans un délai d'environ 90 minutes (*in vitro*). L'inhibition de la synthèse protéique aussi bien locale que systémique conduit à la nécrose des cellules, rendant ainsi le fer stocké disponible pour la bactérie. Localement, la nécrose et la réponse inflammatoire conduisent à l'accumulation de cellules lysées, de corps bactériens et de fibrine enchevêtrés formant les pseudomembranes gris-blanchâtres caractéristiques.

Une seule bactérie peut excréter jusqu'à 5 000 molécules de toxine par heure, avec toutefois d'importantes disparités selon les souches. Une seule molécule de TD suffit à entraîner la mort d'une cellule. La dose mortelle pour les humains est d'environ 0,1 µg/kg [14-16].

>>> Les *fimbriae* : à la conquête de nouveaux territoires

La TD n'est pas seule responsable du pouvoir pathogène naturel de *C. diphtheriae*. Pour preuve, la souche PW8, souche universellement utilisée pour la production des vaccins en raison de son exceptionnelle capacité de production de toxine, est dépourvue de pouvoir pathogène naturel car elle n'adhère pas aux cellules épithéliales humaines.

Parmi la quinzaine de facteurs de virulence identifiés, les *fimbriae* apparaissent indispensables au pouvoir pathogène respiratoire de *C. diphtheriae*. Ce sont des *pili* mineurs qui permettent à la bactérie d'adhérer spécifiquement aux cellules épithéliales pharyngées humaines. Le gain de cette nouvelle compétence permet désormais le passage de *C. diphtheriae* toxigène ou non de la peau au pharynx chez le même individu ou à son entourage, et favorise les étapes initiales de colonisation et d'invasion. Ce système, comparable à celui des actinomycètes, semble avoir été acquis récemment par *C. diphtheriae* par transmission plasmidique [17].

>>> La coévolution entre *Homo* et *C. diphtheriae* à l'ère antévaccinale

● Dans les sociétés primitives et pays en développement, les souches qui produisent de faibles quantités de TD auraient été favorisées en tant que colonisatrices de plaies cutanées chez l'Homme, en bénéficiant d'un avantage compétitif vis-à-vis des autres microorganismes et d'une pression sélective positive vis-à-vis des souches hautement toxigènes qui tuent leurs hôtes. L'infection des plaies cutanées des jeunes enfants par de telles souches induit la production d'anticorps anti-TD, ce qui les protège d'une intoxication grave due à une infection accidentelle cutanée ou pharyngée par des souches hautement toxigènes. De plus, les anticorps anti-TD d'origine maternelle protègent les nourrissons du risque associé à une primo-infection et leur permet une immunisation active dans des conditions optimales. Les ulcères cutanés chroniques causés par *C. diphtheriae*, très prévalents mais responsables de peu de complications générales, constituent le réservoir de germes dans ces communautés.

Cette relation hôte-parasite qui conduit à une immunisation naturelle doit être

⁴ Peut-être à partir de -2,5 millions d'années, en relation avec l'apparition du genre *Homo*... voir ci-après.

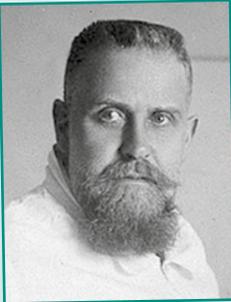
⁵ Peut-être autour de la fin de l'Antiquité en liaison avec la taille des cités... voir ci-après.

considérée comme un *modus vivendi* durable entre *Homo* et *C. diphtheriae* dans les communautés humaines primitives de taille restreinte. Elle prévaut encore de nos jours dans des populations précaires et à faible niveau d'hygiène.

● **Dans les sociétés industrielles**, l'urbanisation et l'augmentation progressive du niveau de vie à partir de la fin du XVIII^e siècle rompent le *modus vivendi*. L'habillement et l'amélioration de l'hygiène personnelle réduisent l'incidence des plaies cutanées et l'exposition des jeunes enfants à *C. diphtheriae*, empêchant ainsi le processus d'immunisation naturelle. L'augmentation de la taille et de la concentration des populations accroissent les contacts entre les habitants, parmi lesquels des porteurs asymptomatiques pouvant introduire des souches de *C. diphtheriae* toxigènes et adhérentes à l'épithélium pharyngé. Leur circulation, favorisée par des populations vulnérables et/ou regroupées (écoles), permet l'émergence et la sélection de souches à virulence accrue. Leur propagation dans une population générale non immune devient alors responsable d'épidémies de diphtérie respiratoire dévastatrices et la taille des villes (> 50 000 personnes) permet désormais une circulation permanente de *C. diphtheriae* [18].

Pour *C. diphtheriae*, l'avantage reproductif procuré par la toxine est évident : les cas francs de diphtérie sont beaucoup plus contagieux que les porteurs asymptomatiques. Pour le virus, l'avantage est beaucoup moins évident car le gène *tox* ne joue aucun rôle direct dans sa répllication. Comment ce gène a-t-il été acquis par le phage et pourquoi a-t-il été conservé par l'évolution ? La spécificité de la toxine pour les cellules de mammifères (le fragment B pour l'EGF et le fragment A pour l'EF-2), son homologie avec l'apolipoprotéine humaine A1, le fait que l'Homme soit le seul réservoir des souches de *C. diphtheriae* toxigènes sont autant d'arguments en faveur d'une origine humaine du gène ancestral

LE SAVIEZ-VOUS ?



Gaston Ramon a veillé lui-même pendant des années du matin au soir à la production de l'anatoxine diphtérique. De son propre aveu, et on imagine la mort dans l'âme, il a été contraint au bout de dix ans de céder le contrôle d'innocuité sur l'animal à des collaborateurs, car il avait fini par développer une allergie au cobaye !

Gaston Ramon, qui était vétérinaire, aurait eu l'idée d'ajouter du formol aux toxines microbiennes par des réminiscences scolaires de Maison-Alfort, où son chef de travaux lui avait montré que l'adjonction du contenu d'un dé à coudre de formol dans un litre de lait suffisait à l'empêcher de "tourner", sans en altérer ni le goût ni la composition.

Divers diagnostics rétrospectifs ont été suggérés comme cause du décès de George Washington en 1896, à l'âge de 68 ans, notamment un croup, une septicémie à streptocoque, une angine de Ludwig, une angine de Vincent et une épiglottite aiguë. Le diagnostic le plus probable semble être celui de la diphtérie, suggéré par le Dr David Morens dans son article paru en 1999 dans le *New England Journal of Medicine*.

de *tox*. À la faveur d'une cohabitation s'entendant sur des millénaires, le phage aurait ainsi accidentellement capturé une nouvelle information capable de conférer par hasard une virulence accrue à *C. diphtheriae* chez l'Homme, maximisant par là-même ses propres chances de pérennité [19-21].

2. L'ère de la vaccination

La vaccination, c'est le cortex d'*Homo sapiens* qui s'invite dans la discussion ouverte il y a 600 millions d'années entre le système immunitaire des gnathostomes et le monde microbien. En moins de deux siècles, aux XVIII^e et XIX^e, cette prodigieuse innovation change radicalement les règles d'un jeu moléculaire jusque-là inconscient en actualisant la conjonction de deux concepts majeurs : la théorie microbienne qui permet le développement des vaccins et la faculté de penser l'Homme en tant que population, dès lors possible objet d'un traitement statistique autorisant des stratégies ambitionnant

l'éradication délibérée de pathogènes par la vaccination [22, 23].

>>> L'anatoxine et ses propriétés immunisantes

Ramon et Glenny, dans les années 1920, découvrent indépendamment que le formaldéhyde transforme la toxine diphtérique en une toxine non toxique mais toujours immunogène et protectrice [24, 25]. Les anticorps produits à la suite de l'administration parentérale de l'anatoxine neutralisent la toxine libre dans le sérum et localement, après transsudation, dans les muqueuses. La transsudation des anticorps est un phénomène passif qui est proportionnel à leur concentration sérique. Environ 10⁴ molécules d'anticorps spécifiques de type IgG dirigées contre le fragment A de la TD sont nécessaires pour protéger une cellule. L'efficacité en prévention de la maladie et sur le portage de *C. diphtheriae tox +* est directement corrélée à la concentration en anticorps sériques au moment du contagement [26] (fig. 2).

>>> La coévolution entre *sapiens* et *C. diphtheriae* à l'ère de la vaccination

Les conséquences épidémiologiques de la vaccination diphtérique sont fournies par le suivi quasi expérimental, sur une durée de 14 ans, des données de prévalence de la diphtérie et des souches de *C. diphtheriae* en Roumanie, à la suite de la mise en place du programme national de vaccination en 1958.

Entre 1958 et 1972, plus de 30 millions de doses d'anatoxine sont administrées. Durant cette période, le pourcentage d'individus immuns pour la diphtérie passe de 60 à 97 % alors que l'incidence des cas de diphtérie chute, passant de 600 cas à moins de 1 cas pour 10 millions d'habitants. Au début du programme, environ 90 % des souches de *C. diphtheriae* analysées sont toxigènes. En 1972, plus de 95 % des souches sont non toxigènes. Il est particulièrement intéressant de noter la virtuelle disparition différée du portage des souches *tox+* chez l'Homme (et chez les chevaux, hors programme de vaccination !) quelques années après la quasi-disparition des cas de maladie (fig. 3).

Comment *C. diphtheriae tox+* peut-elle disparaître de la population à la suite d'une vaccination qui n'a aucun effet direct sur la bactérie elle-même ? Chez l'hôte dépourvu d'immunité antitoxinique, la production de toxine confère un important avantage compétitif à *C. diphtheriae* qui se traduit par une virulence, une pathogénicité et une transmission accrues. Chez l'hôte vacciné, les anticorps anti-TD sériques neutralisent cet avantage compétitif et le transforment en désavantage. En effet, le coût énergétique de la production des systèmes de libération et de capture du fer est extrêmement élevé pour la bactérie : la production de la TD et celle de l'ensemble du système peuvent représenter respectivement jusqu'à 10 et 75 % de la synthèse protéique totale [27]. Ce coût, qui n'est plus compensé par une augmentation des ressources en fer,

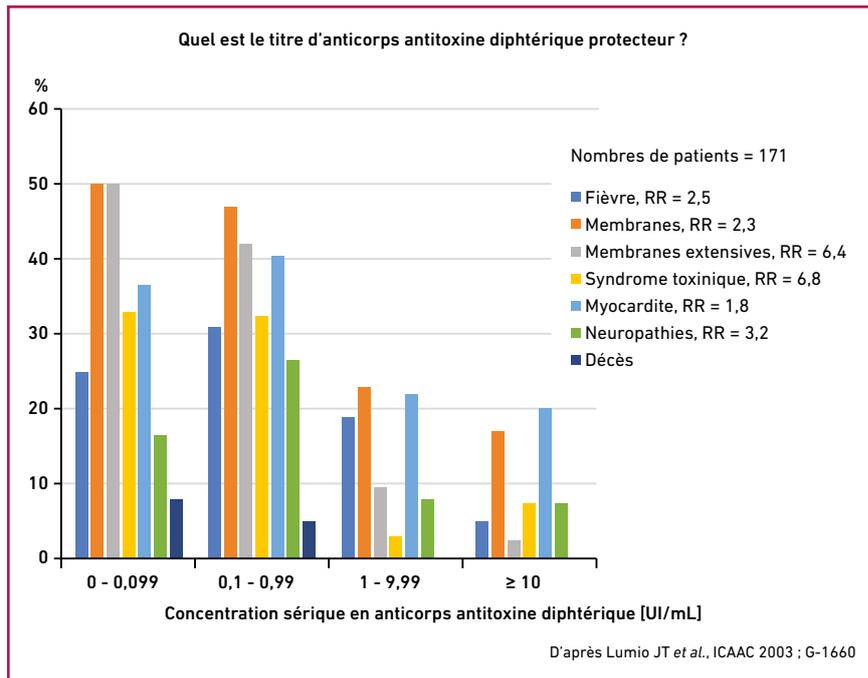


Fig. 2 : Corrélation inverse entre la sévérité de la diphtérie des voies respiratoires chez l'adulte et la concentration sérique en anticorps antitoxines avant le traitement par antitoxine (n = 171). Une corrélation similaire existe pour le portage de *C. diphtheriae tox+* (non montrée).

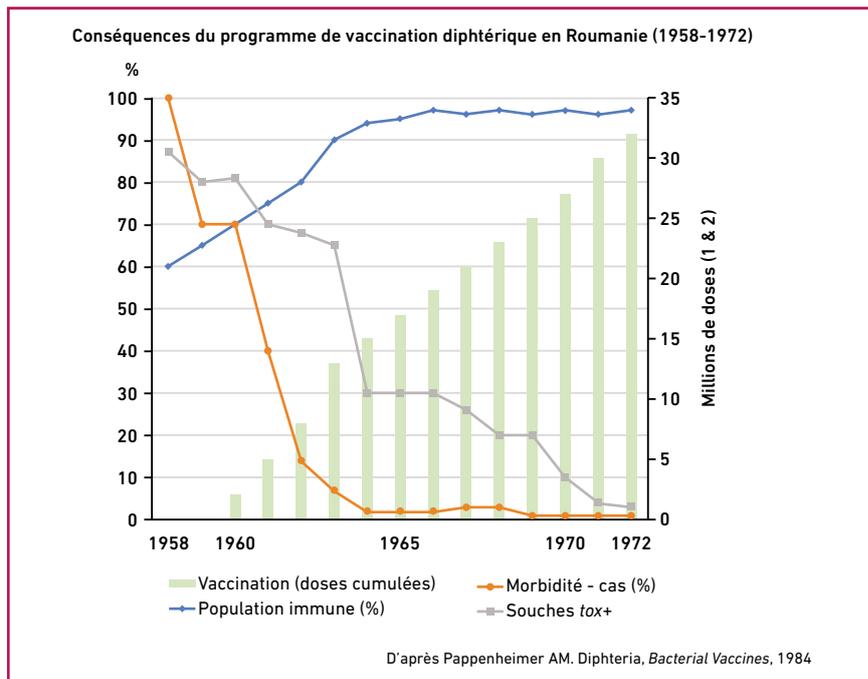


Fig. 3 : Évolution de la morbidité associée à la diphtérie et du portage de *C. diphtheriae tox+* à la suite de l'implémentation du programme national de vaccination en Roumanie. Au début du programme, en 1958, environ 90 % des souches de *C. diphtheriae* analysées sont toxigènes ; en 1972, plus de 95 % des souches sont non toxigènes. À noter la disparition différée des souches *tox+* par rapport à celle des cas de maladie, illustrant le désavantage sélectif progressif des souches toxigènes.

devient un handicap sélectif pour les souches *tox +* qui sont alors progressivement remplacées par des souches non toxigènes. Ces dernières persistent dans la population, exposant au risque d'épidémies en cas de diminution de l'immunité de la population et de l'introduction d'une souche lysogène pour *tox*.

Si l'immunité anti-TD de la population exerce une pression de sélection sur les souches de *C. diphtheriae tox +* qui tend à les faire disparaître, elle n'en n'exerce aucune sur les phages porteurs du gène *tox* car celui-ci ne contribue en aucune façon à leur réplication. La vaccination n'élimine donc pas les phages *tox +*. Comme les anticorps sériques post-vaccinaux diminuent au fil du temps et que l'immunité acquise par la primovaccination ne peut être entretenue par des contacts naturels avec la toxine, des rappels réguliers d'anatoxine sont indispensables, non seulement pour prévenir la maladie mais aussi pour maintenir des titres d'anticorps muqueux suffisamment élevés afin de limiter la diffusion des souches toxigènes dans la population [11, 27, 28].

Les épidémies de diphtérie des années 1990, dans les pays où les programmes de vaccination l'avaient pratiquement éliminée, illustrent ce phénomène. On pense qu'elles sont la conséquence de l'introduction de souches toxigènes dans la population générale alors que les enfants des années 1980 et du début des années 1990 étaient peu à avoir été vaccinés, n'avaient pas reçu de rappels et les adultes étaient peu nombreux à être immunisés, que cela soit par la vaccination ou l'infection naturelle [11, 29].

■ Demain, qui arrivera premier ?

Il semble douteux que des souches hyperproductrices de toxine émergent, permettant à *C. diphtheriae* de surmonter l'immunité antitoxinique d'une population correctement vaccinée, en raison d'un surcoût métabolique *a priori*

beaucoup trop élevé au regard du gain potentiel de virulence.

En revanche, et contrairement à *C. diphtheriae* qui a été trouvée presque exclusivement chez l'Homme, *C. ulcerans* est responsable d'infections zoonotiques, les animaux domestiques étant suspectés de lui servir de réservoirs. De plus, le pouvoir pathogène de *C. ulcerans* peut changer très rapidement en raison de l'infection par un phage porteur de nouveaux gènes de virulence dont un code pour une toxine différente de la DT classique [30, 31].

Enfin, des cas d'infections invasives graves dus à des souches non toxigènes de *C. diphtheriae*, qui ne peuvent donc pas être prévenus par la vaccination, sont de plus en plus fréquemment rapportés dans des pays dont la couverture vaccinale est élevée. Ces

POINTS FORTS

- La succession d'artéfacts épidémiologiques et cliniques qui émaille l'histoire de la diphtérie doit être interprétée comme la conséquence macroscopique d'une course aux armements à l'échelle moléculaire entre *C. diphtheriae* et *Homo*, dans le cadre d'une coévolution.
- L'acquisition fortuite et récente de deux facteurs de virulence supplémentaires auraient conféré à *C. diphtheriae* un avantage compétitif déterminant pour la colonisation de l'hôte et par là-même son pouvoir pathogène : la production d'une toxine pour accéder au fer intracellulaire et l'expression d'un système d'adhérence aux cellules épithéliales pharyngées humaines.
- L'efficacité des anticorps antitoxines en prévention de la maladie et sur le portage de *C. diphtheriae tox +* est directement corrélée à leur concentration sérique au moment du contagé. Des rappels réguliers d'anatoxine sont donc indispensables, non seulement pour prévenir la maladie mais aussi pour maintenir des titres d'anticorps muqueux suffisamment élevés afin de limiter la diffusion des souches toxigènes dans la population.
- Entre 1980 et 2000, grâce au Programme élargi de vaccination de l'OMS mis en place en 1974, le nombre total de cas notifiés de diphtérie dans le monde a chuté de plus de 90 % mais, depuis, l'incidence stagne. 90 % des cas actuellement surviennent dans des pays en développement.

souches habituellement dépourvues du gène *tox* peuvent néanmoins, dans 10 % des cas, le porter sans l'exprimer [32].

Sapiens, de son côté, grâce aux percées de la génomique, du génie génétique et de la biologie moléculaire, vise à prendre de vitesse *Corynebacterium* en développant de nouvelles anatoxines plus immunogènes et de nouveaux antigènes bactériens à partir des adhésines ou des protéines des *fimbriae* pour prévenir les infections invasives [33, 34]. Demain, qui arrivera premier ? Pour le savoir il nous faut suivre Leigh van Valen [35] et la Reine Rouge⁶ qui explique, sentencieuse, à Alice : "Maintenant, voyez-vous, il faut que vous courriez aussi vite que vous le pouvez pour rester au même endroit."

⁶ Dans le livre *De l'autre côté du miroir* de Lewis Carroll.

BIBLIOGRAPHIE

1. DOBZHANSKY T. Nothing in biology makes sense except in the light of evolution. *Am Biol Teach*, 1973;35:125-129.
2. SENDER R, FUCHS S, MILO R. Are we really vastly outnumbered? Revisiting the ratio of bacterial to host cells in humans. *Cell*, 2016;164:337-340.
3. WATSON T. The trickster microbes that are shaking up the tree of life. *Nature*, 2019;569:322-324.
4. BAZIN H. *L'histoire des vaccinations*. Paris : John Libbey Eurotext ; 2008.
5. PAPPENHEIMER AM JR. Diphtheria toxin. *Annu Rev Biochem*, 1977;46:69-94.
6. Vaccin antidiphthérique: note de synthèse de l'OMS. World Health Organization, 2017;31:417-436. Disponible sur : www.who.int/immunization/policy/position_papers/wer_31_diphtheria_updated_position_paper.pdf?ua=1
7. Commission spécialisée Maladies transmissibles. Conduite à tenir lors de l'apparition d'un cas de diphtérie. Haut Conseil de la santé publique, 2011:53. Disponible sur : www.hcsp.fr/explore.cgi/hcspr20110304_conduitediphtherie.pdf
8. ENGLISH PC. Diphtheria and theories of infectious disease: centennial appreciation of the critical role of diphtheria in the history of medicine. *Pediatrics*, 1985;76:1-9.
9. GRIFFITH AH. The role of immunization in the control of diphtheria. *Dev Biol Stand*, 1979;43:3-13.
10. GALAZKA AM, ROBERTSON SE. Diphtheria: changing patterns in the developing world and the industrialized world. *Eur J Epidemiol*, 1995;11:107-117.
11. CLARKE KEN. Review of the Epidemiology of diphtheria – 2000-2016. US Centers For Disease Control and Prevention: 35. Disponible sur: www.who.int/immunization/sage/meetings/2017/april/1_Final_report_Clarke_april3.pdf?ua=1
12. SKAAR EP. The battle for iron between bacterial pathogens and their vertebrate hosts. *PLoS Pathog*, 2010;6:e1000949.
13. TAO X, SCHIERING N, ZENG H *et al*. Iron, DtxR, and the regulation of diphtheria toxin expression. *Mol Microbiol*, 1994;14:191-197.
14. SINGH H, BATHIA R. *Vaccines prospects and perspectives*. Vol. 2. Delhi: Forward Publishing Company, 1993.
15. HOLMES RK. Biology and molecular epidemiology of diphtheria toxin and the *tox* gene. *J Infect Dis*, 2000;181:S156-S167.
16. COLLIER RJ. Understanding the mode of action of diphtheria toxin: a perspective on progress during the 20th century. *Toxicon*, 2001;39:1793-1803.
17. MANDLIK A, SWIERCZYNSKI A, DAS A *et al*. Corynebacterium diphtheriae employs specific minor pilins to target human pharyngeal epithelial cells. *Mol Microbiol*, 2007;64:111-124.
18. MCNEILL WH. *Plagues and peoples*. New York: Anchor Books/Doubleday, 1998.
19. PAPPENHEIMER AM JR. Diphtheria: studies on the biology of an infectious disease. *Harvey Lect*, 1980;76:45-73.
20. GUNATILLAKE PDP, TAYLOR G. The role of cutaneous diphtheria in the acquisition of immunity. *J Hyg (Lond)*, 1968;66:83-88.
21. DEACOCK SJ, STEWARD KA, CARNE HR. The role of adherence in determining the site of infection by Corynebacterium diphtheriae. *J Hyg (Lond)*, 1983;90:415-424.
22. BASTIAN HC. The germ-theory of disease: being a discussion of the relation of bacteria and allied organisms to virulent inflammations and specific contagious fevers. *Br Med J*, 1875;1:469-476.
23. DESROSIÈRES A. *La politique des grands nombres. Histoire de la raison statistique*. Paris: La Découverte, 2010.
24. RAMON G. L'anatoxine diphtérique. Ses propriétés - ses applications. *Ann Institut Pasteur*, 1928;17:960-1009.
25. GLENNY AT, POPE CG, WADDINGTON H *et al*. Immunological notes. XVII-XXIV. *J Pathol Bacteriol*, 1926;29:31-40.
26. LUMIO JT, ÖLANDER R, MELNICK O *et al*. What is a protective level of diphtheria antitoxin antibodies? In: 43rd ICAAC, G-1660. Chicago, 2003.
27. PAPPENHEIMER AM. Diphtheria. In: *Bacterial vaccines*. Academic Press. Orlando (USA); San Diego (USA); San Francisco (USA); Germanier, René; 1984:1;36.
28. FANNING J. An outbreak of diphtheria in a highly immunized community. *Br Med J*, 1947;1:371-373.
29. DITTMANN S, WHARTON M, VITEK C *et al*. Successful control of epidemic diphtheria in the states of the former union of soviet socialist republics: lessons learned. *J Infect Dis*, 2000;181:S10-22.
30. BONMARIN I, GUISSO N, LE FLÈCHE-MATÉOS A *et al*. Diphtheria: A zoonotic disease in France? *Vaccine*, 2009;27:4196-4200.
31. MEINEL DM, MARGOS G, KONRAD R *et al*. Next generation sequencing analysis of nine Corynebacterium ulcerans isolates reveals zoonotic transmission and a novel putative diphtheria toxin-encoding pathogenicity island. *Genome Med*, 2014;6:113.
32. ZAKIKHANY K, EFSTRATIOU A. Diphtheria in Europe: current problems and new challenges. *Future Microbiol*, 2012;7:595-607.
33. CERDEÑO-TÁRRAGA AM, EFSTRATIOU A, DOVER LG *et al*. The complete genome sequence and analysis of Corynebacterium diphtheriae NCTC13129. *Nucleic Acids Res*, 2003;31:6516-6523.
34. METZ B, JISKOOT W, HENNINK WE *et al*. Physicochemical and immunochemical techniques predict the quality of diphtheria toxoid vaccines. *Vaccine*, 2003;22:156-167.
35. VAN VALEN L. A new evolutionary law. *Evolution Theory*, 1973;1:1-30.

L'auteur a déclaré des activités de consultant pour plusieurs industriels du vaccin.

Le pneumocoque



R. COHEN¹⁻⁵, **N. OULDALI**^{1, 2, 6},
E. VARON⁵, **C. LEVY**^{1, 2, 4, 5}

¹ ACTIV, Association Clinique et Thérapeutique Infantile du Val-de-Marne, SAINT-MAUR-DES-FOSSÉS,

² GPIIP, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, PARIS,

³ Unité Court Séjour, Petits nourrissons, Service de Néonatalogie, Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL,

⁴ Université Paris Est, IMRB-GRC GEMINI, CRÉTEIL,

⁵ Clinical Research Center (CRC), Centre Hospitalier Intercommunal de CRÉTEIL,

⁶ Unité de recherche ECEVE, UMR INSERM 1123, PARIS.

Le pneumocoque (**fig. 1**) (cocci à Gram positif se présentant sous forme de diplocoque le plus souvent) ou plus précisément les pneumocoques (avec plus de 94 sérotypes différents identifiés) sont des hôtes habituels du rhinopharynx, essentiellement celui de l'enfant [1]. Ces bactéries sont très majoritairement humaines, seuls les grands singes étant aussi capables de porter cette espèce dans leur rhinopharynx. Tous les enfants de moins de 5 ans sont porteurs de pneumocoque à un moment ou l'autre de l'année, et c'est à partir du rhinopharynx que cette bactérie

va se transmettre par voie aérienne d'un individu à l'autre et provoquer éventuellement des maladies chez le sujet colonisé en envahissant les tissus ou le sang (**fig. 2**) [1].

Le pneumocoque est la première cause d'infection bactérienne chez l'homme et représente une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde, notamment dans les pays en voie de

développement [2, 3]. Les jeunes enfants de moins de 3 ans, les sujets âgés de plus de 65 ans et les sujets à risque (asplénie, immunodéficiences diverses) constituent les groupes dans lesquels l'incidence de la maladie est la plus élevée : plus de 10 fois supérieure à celle observée dans les autres groupes d'âge chez les sujets sains (**fig. 3 et tableau I**).

■ Histoire du pneumocoque [4]

Le pneumocoque a été observé pour la première fois en microscopie dans un tissu pulmonaire infecté (d'où le nom de la bactérie) en 1875 par Klebs, puis par Eberth et Koch en 1880 et 1881. Mais c'est Pasteur et Sternberg qui l'ont isolé pour la première fois en 1881. Dès sa découverte, la dualité de cette bactérie, à la fois hôte normal du microbiote respiratoire et impliquée dans des infections graves et potentiellement mortelles, a été suggérée.



Fig. 1 : Le pneumocoque (source : CDC).

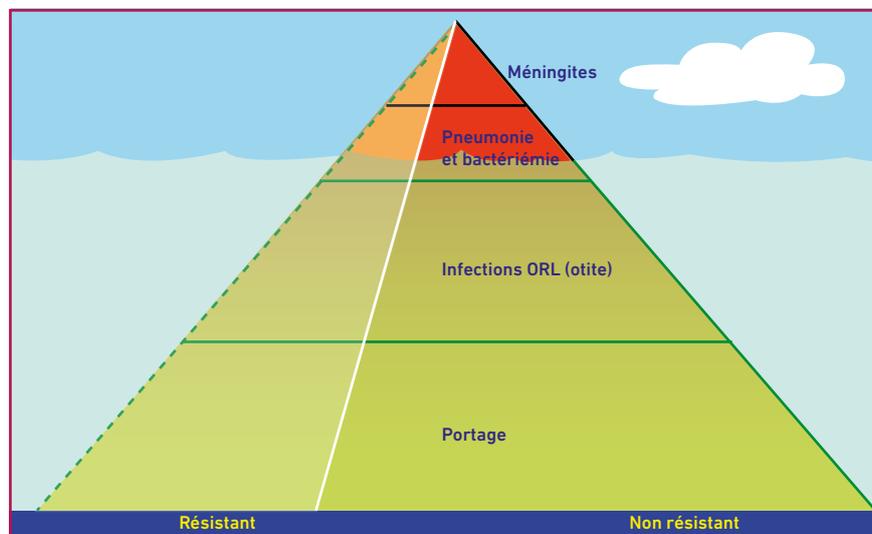


Fig. 2 : Iceberg des infections à pneumocoque chez l'enfant.

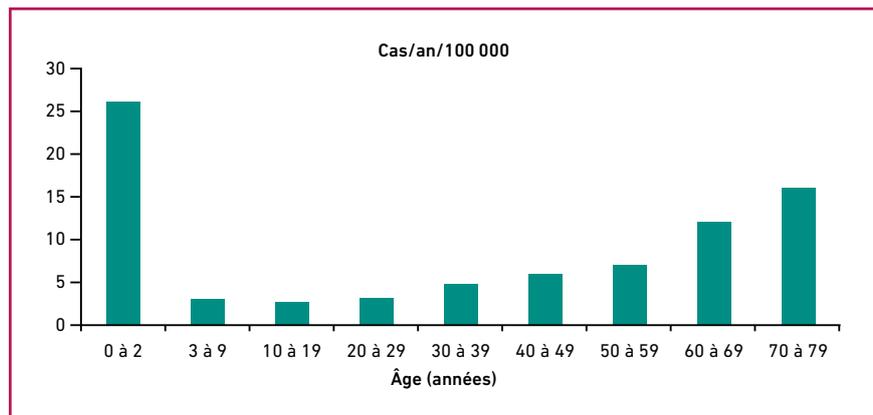


Fig. 3 : Incidence des infections invasives à pneumocoque en fonction de l'âge.

<p>Patients immunodéprimés (concernés par les recommandations de vaccination des immunodéprimés et patients atteints de syndrome néphrotique)</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Aspléniques ou hypospléniques (incluant les drépanocytoses majeures) - Atteints de déficits immunitaires héréditaires - Infectés par le VIH, quel que soit le statut immunologique - Sous chimiothérapie pour tumeur solide ou hémopathie maligne - Transplantés ou en attente de transplantation d'organe solide - Greffés de cellules souches hématopoïétiques - Traités par immunosuppresseur, biothérapie et/ou corticothérapie pour une maladie auto-immune ou inflammatoire chronique - Atteints de syndrome néphrotique
<p>Patients non immunodéprimés porteurs d'une maladie sous-jacente prédisposant à la survenue d'IIP</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Cardiopathie congénitale cyanogène, insuffisance cardiaque - Insuffisance respiratoire chronique, bronchopneumopathie obstructive, emphysème - Asthme sévère sous traitement continu - Insuffisance rénale - Hépatopathie chronique d'origine alcoolique ou non - Diabète non équilibré par le simple régime - Patients présentant une brèche ostéoméningée, un implant cochléaire ou candidats à une implantation cochléaire

Tableau 1: Patients à risque élevé d'IIP.

Le pneumocoque est le prototype de bactérie extracellulaire encapsulée capable de résister à la phagocytose en l'absence d'anticorps spécifiques dirigés contre la capsule polysaccharidique. Or, il existe de très nombreuses capsules différentes (permettant de distinguer plus de 94 sérotypes différents).

Le sérotype 1 a été isolé pour la première fois dans une hémoculture d'un adulte présentant une pneumonie. C'est en 1929 qu'Avery et Goebel ont montré que cette capsule polysaccharidique était immunogène à condition qu'elle soit fixée à une protéine, découverte clé pour la mise au point des futurs vaccins.

Épidémiologie des infections pneumococciques

Le spectre des maladies pneumococciques s'étend des infections invasives (IIP), parfois mortelles, à des maladies moins sévères mais plus fréquentes [1, 3-5]. Les infections invasives comportent les méningites, les pneumonies bactériémiques et les empyèmes, les septicémies sans point d'appel clinique, mais aussi des ostéoarthrites, péritonites, cellulites... Les maladies moins sévères (parfois appelées infections muqueuses) mais plus fréquentes sont les pneumonies sans isolement de bactéries dans un milieu stérile, les otites moyennes aiguës, les sinusites, les conjonctivites, mais aussi des infections respiratoires non spécifiques.

Dans tous les pays, l'incidence des infections pneumococciques est particulièrement élevée chez les jeunes enfants avant l'âge de 3 ans et après l'âge de 70 ans. Tous les individus sont susceptibles de faire des infections pneumococciques mais, dans certains groupes de population, ce risque est plus important : drépanocytaires, aspléniques, brèche méningée, implant cochléaire, immunodéprimés... La liste des patients dits à haut risque d'infections pneumococciques est longue.

Tous les sérotypes de pneumocoque n'ont pas la même capacité à coloniser le rhinopharynx ou à provoquer des infections :

- certains sérotypes sont retrouvés fréquemment en portage et en pathologie ;
- d'autres beaucoup plus souvent en portage qu'en pathologie ;
- d'autres enfin sont peu retrouvés en portage (car leur durée de portage est très courte) mais sont souvent impliqués dans les infections et évoluent plutôt sur un mode épidémique.

Ceci est la conséquence du pouvoir pathogène variable (*disease potential* en anglais) des différents sérotypes et, au sein même des sérotypes, des différents

clones identifiés par des techniques de biologie moléculaire [6].

Le profil des infections pneumococques peut varier en fonction du sérotype impliqué : certains comme le sérotype 1 donnent préférentiellement des pneumonies, d'autres plus fréquemment des bactériémies ou des méningites [7]. Enfin, les sujets présentant des pathologies sous-jacentes peuvent s'infecter avec n'importe quels sérotypes, même les moins pathogènes [8]. Cependant, il est important de souligner qu'**aucun pneumocoque ne peut être considéré comme non pathogène** et tous peuvent induire une maladie, en particulier chez les sujets ayant une pathologie sous-jacente.

■ Les vaccins non conjugués

Des vaccins contre le pneumocoque existent depuis plus de 50 ans. Ils sont composés de polysaccharides, constituants principaux de la capsule des pneumocoques, elle-même spécifique de chaque sérotype. Ces premiers vaccins, uniquement polysaccharidiques, s'ils ont une certaine efficacité contre les infections invasives de l'adulte et du grand enfant, ne sont pas immunogènes chez l'enfant de moins de 2 ans et n'ont pas d'efficacité sur les infections non invasives ou le portage rhinopharyngé.

Un vaccin 14-valent, contenant 50 µg de polysaccharide capsulaire, a été homologué en 1977 et, en 1983, il a été remplacé par un vaccin 23-valent contenant 25 µg de polysaccharide des sérotypes 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.

Par ailleurs, aucun effet rappel n'est observé lors des infections successives, voire une hypo-réactivité pour certains sérotypes. Néanmoins, du fait de leur couverture sérotypique plus large, ces vaccins sont recommandés chez les sujets à risque, à partir de l'âge de 2 ans,

LE SAVIEZ-VOUS ?

Les premiers essais vaccinaux contre le pneumocoque datent de 1914 et avaient été conduits par Sir Almroth E. Wright auprès d'ouvriers miniers d'Afrique du Sud. Il avait utilisé un vaccin préparé à partir de bactéries entières tuées par la chaleur, afin de réduire les pneumonies à pneumocoque très fréquentes au sein de cette population. Il aura cependant fallu attendre près de 70 ans pour qu'en 1977, un premier vaccin polysaccharidique soit introduit aux États-Unis puis en Europe, ancêtre de l'actuel vaccin antipneumococcique 23-valent non conjugué.

THE LANCET, JANUARY 3, 1914.

Observations
ON
PROPHYLACTIC INOCULATION AGAINST
PNEUMOCOCCUS INFECTIONS,
AND ON THE RESULTS WHICH HAVE BEEN
ACHIEVED BY IT.¹
BY SIR ALMROTH E. WRIGHT, M.D., F.R.S.,
IN CONJUNCTION WITH
W. PARRY MORGAN, M.B. CANTAB., L. COLEBROOK,
M.B. LOND., AND R. W. DODGSON, M.D. LOND.

GENTLEMEN,—I have the honour herewith to lay before you the second, and concluding, part of my Report on the Causation, Prophylaxis, and Treatment of the Pneumonia which affects the Native Labourers, and in particular the Tropical Native Labourers, in the Rand Mines.

In the introduction to Part I. the broad principles which must guide us when confronting bacterial disease were elucidated. It was explained that whether the object we have in view is prophylaxis or cure—that is, whether, as in prophylactic inocu-

TABLE I.—Data of Blood Cultures and Lung Puncture Cultures undertaken upon Cases of Pneumonia in Tropical Natives treated in the Hospital of the Witwatersrand Native Labour Association.²

Nature of the bacteriological observation.	Number of cases examined.	Number of cases in which the pneumococcus was found.	Number of cases in which the cultures remained sterile.	Number of cases in which a microbe other than the pneumococcus was found.
Blood cultures (1 to 20 c.c. of blood).	390	99*	277†	4‡
Lung puncture cultures.	53	34§	18	1

* Of these, 56 (i.e., 56 per cent.) succumbed. † Of these, 76 (i.e., 27.5 per cent.) succumbed. ‡ The micro-organism which grew was in each case one of the coil group. § Of these, 10 succumbed. || Of these, 6 succumbed.

deducible from the experience won in connexion with immunisation against other bacterial infections.

SECTION I.—Preparation of Pneumococcus Vaccines.
We experimented somewhat extensively with a view to selecting for use a medium which would give a very copious culture of

en schéma séquentiel avec les vaccins conjugués (cf. schéma vaccinal).

■ Les vaccins conjugués

1. La conjugaison

Des vaccins conjugués dans lesquels les polysaccharides sont couplés à des protéines pour les rendre plus immunogènes et devenir ainsi efficaces chez le nourrisson ont été mis au point à la fin des années 1990.

2. Efficacité contre les infections invasives [5-11]

En 2000, un vaccin antipneumococcique (PCV) contenant 7 sérotypes (4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F) a été introduit aux

États-Unis, ces sérotypes étant impliqués dans plus de 85 % des IP de l'enfant dans ce pays. Malheureusement, ce vaccin était peu adapté aux sérotypes des pays en voie de développement. En effet, si son introduction dans les pays industrialisés a entraîné une réduction spectaculaire de tous les types d'infections pneumococciennes grâce à la quasi-disparition des sérotypes vaccinaux (VT), on a pu observer une incidence croissante des infections dues à des sérotypes non vaccinaux (NVT), phénomène appelé "remplacement sérotypique". Cet état de fait a soulevé des questions légitimes quant à l'efficacité à long terme de ces vaccins.

Les PCVs de deuxième génération (PCV10 et PCV13) ont élargi le nombre de valences afin d'inclure les sérotypes devenus les plus fréquents retrouvés dans la majorité

des pays du monde, y compris ceux en voie de développement. Le PCV10 comporte, en plus du PCV7, les sérotypes 1, 5 et 7F. Le PCV13 comporte, en plus du 10-valent, les sérotypes 3, 6A et 19A. En France, le remplacement du PCV7 par le PCV13 en 2010 a amélioré la protection en réduisant de plus de 30 % le nombre de nouveaux cas de septicémies et de méningites à pneumocoque chez l'enfant entre 2008-2009 et 2014. Globalement, les sérotypes contenus dans ces vaccins étaient plus pathogènes que les sérotypes non vaccinaux. C'est d'ailleurs pour cette raison qu'ils avaient été choisis. Après le remplacement du PCV7 par le PCV10 ou le PCV13, on a pu observer une diminution supplémentaire de l'incidence des infections à pneumocoque. D'une façon générale, l'efficacité sur le terrain des PCVs (dans tous les pays où la couverture vaccinale est bonne) est quasiment de 100 % pour les sérotypes contenus dans les PCVs, sauf pour le sérotype 3.

Les différences observées d'un pays à l'autre sur l'incidence des différentes infections pneumococciques dépendent en grande partie de l'ampleur et du type du remplacement sérotypique, mais aussi de la distribution sérotypique avant même l'introduction de ces vaccins. En effet, l'augmentation de certains sérotypes non vaccinaux (notamment 12F et 24F en France) a érodé en partie l'efficacité de ces vaccins dans certaines pathologies, mais ne remet pas en cause leur intérêt global [12-14]. Ceci a conduit au développement de nouveaux vaccins comportant plus de sérotypes (un vaccin 15-valent et un vaccin 20-valent sont en développement).

3. Efficacité sur les pneumonies [5, 14]

Les pneumonies peuvent être dues à de très nombreux agents pathogènes : le pneumocoque, mais aussi de très nombreux virus et bactéries (*Mycoplasma*, *Chlamydia*, *Hæmophilus influenzae*...). En pratique clinique, il est très difficile de prouver l'étiologie des pneumonies. Même en réalisant l'ensemble des pré-

lèvements possibles et en utilisant des méthodes de biologie moléculaire, moins de 10 % des pneumonies sont documentées à pneumocoque.

Et pourtant, depuis l'introduction des PCVs de deuxième génération, de très nombreuses études ont confirmé leur efficacité sur l'ensemble des pneumonies : réduction en moyenne de 30 à 40 % (variable entre 18 et 70 % selon les études et les critères diagnostiques utilisés). L'efficacité est d'autant plus grande que les pneumonies sont sévères : pneumonies à hémoculture positive, pleurésies purulentes, pneumonies hospitalisées, pneumonies à protéine C-réactive (> 100 mg/L) ou procalcitonines (> 4 mg/L) élevées.

À ce jour, il ne semble pas que le remplacement sérotypique observé dans les infections invasives dans certains pays ait impacté également l'incidence des pneumonies.

4. Efficacité sur les otites [15, 16]

Dans les études précédant l'autorisation de mise sur le marché du PCV7, la réduction du nombre d'otites était modeste (6 à 7 %) et pas toujours significative. Avec l'arrivée des PCVs de seconde génération, l'efficacité sur le terrain

POINTS FORTS

- Le pneumocoque est la première cause d'infection bactérienne chez l'homme à travers le monde.
- Il est impliqué dans de nombreuses pathologies, allant de l'otite moyenne aiguë à la méningite, en passant par les pneumonies et les sinusites.
- L'introduction depuis les années 2000 de vaccins conjugués a permis de réduire de façon substantielle l'incidence de l'ensemble de ces pathologies à l'échelle mondiale.
- Malgré cela, il est peu probable que cette espèce bactérienne puisse être éradiquée par les vaccins actuels ou des vaccins futurs, et une couverture vaccinale optimale est nécessaire pour éviter la résurgence de certains sérotypes particulièrement invasifs.

est apparue beaucoup plus nettement avec une réduction comprise entre 20 et 40 %. Là encore, l'efficacité est accrue pour les formes les plus compliquées des otites (otites récidivantes, pose d'aérateurs, etc.) alors que, justement, les pneumocoques sont moins souvent isolés dans ces formes cliniques.

L'explication proposée est que les premières otites, les plus précoces, sont le plus souvent liées aux pneumocoques, en particulier aux sérotypes vaccinaux. En créant les lésions initiales, elles font le lit des otites récidivantes. Ainsi, en diminuant la fréquence de ces otites initiales, le PCV a réduit de manière indirecte les formes compliquées d'otites pour lesquelles d'autres pathogènes sont pourtant le plus souvent impliqués.

5. Portage du pneumocoque

Les vaccins n'influencent pas, ou modestement, la proportion d'enfants porteurs de pneumocoque, mais ils ont bouleversé la répartition des sérotypes portés : les enfants ne portent quasiment plus les sérotypes vaccinaux mais des sérotypes non contenus dans les vaccins [17]. Ces nouveaux sérotypes portés sont dans l'ensemble moins pathogènes que ceux qui étaient présents avant

l'arrivée des vaccins, expliquant leur efficacité pour l'ensemble des infections pneumococciques.

6. Résistance aux antibiotiques

L'introduction des vaccins conjugués a entraîné une baisse importante de la proportion des souches de pneumocoque de sensibilité diminuée aux β -lactamines. Malheureusement, et du fait notamment de la consommation excessive d'antibiotiques, une partie des sérotypes non vaccinaux sont devenus également moins sensibles aux antibiotiques, faisant remonter (de façon encore modérée) le niveau de résistance [18].

7. Effet de groupe ou effet "troupeau"

Dans de nombreux pays ayant une couverture vaccinale satisfaisante, une baisse significative des infections pneumococciques chez les sujets non vaccinés (notamment les adultes de plus de 65 ans) a pu être observée. Cet effet est lié à la diminution du portage des sérotypes vaccinaux chez les jeunes enfants [12].

■ Le schéma vaccinal

1. Recommandations

Les vaccins antipneumococciques conjugués sont recommandés dans l'immense majorité des pays, pour tous les enfants de moins de 2 ans. Dans le cadre du rattrapage, si la vaccination est débutée après 1 an, 2 doses à au moins 2 mois d'intervalle sont suffisantes.

Le schéma vaccinal de base en France comporte une injection à 2, 4 et 11 mois, au même moment que le vaccin hexavalent.

2. Les schémas vaccinaux complémentaires pour les sujets à risque

>>> Pour les enfants nés prématurément, un schéma renforcé est recommandé

avec 3 doses en primovaccination à 2, 3 et 4 mois et un rappel à 11 mois.

>>> Pour les enfants à risque élevé d'IIP (**tableau I**) déjà vaccinés par le vaccin polysaccharidique conjugué au cours de leur première année de vie, le schéma vaccinal doit être complété par un vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent au moins 2 mois après le dernier vaccin polysaccharidique conjugué.

En revanche, s'ils n'ont pas reçu de vaccin conjugué au cours de leur première année de vie, on recommandera :

– s'ils sont âgés de 2 à 5 ans : 2 vaccins polysaccharidiques conjugués espacés de 2 mois suivis d'un vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent 2 mois plus tard ;

– s'ils sont âgés de plus de 5 ans : 1 vaccin polysaccharidique conjugué suivi d'un vaccin polysaccharidique non conjugué 23-valent 2 mois plus tard.

■ Les contre-indications vaccinales

Une allergie grave au décours d'une vaccination antérieure constitue une contre-indication.

Comme pour les autres vaccins, l'administration doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination.

■ Les effets indésirables du vaccin

Le profil des effets indésirables rapportés est similaire à celui de tous les vaccins inactivés de la petite enfance :

– réactions au site d'injection telles que douleur, rougeur, gonflement : très fréquentes (> 10 cas sur 100 vaccinés), survenant dans les 48 h suivant la vaccination et disparaissant en quelques jours ;
– des effets généraux comme la fièvre,

l'irritabilité, des douleurs musculaires ou articulaires : assez fréquents (> 10 cas sur 100 vaccinés).

Les effets indésirables graves, considérés comme réellement dus au vaccin, sont les réactions allergiques graves exceptionnelles (1 cas sur 450 000 vaccinés).

On se référera aux résumés des caractéristiques des produits (RCP) des vaccins pour une information exhaustive sur les contre-indications et les effets indésirables.

BIBLIOGRAPHIE

1. BOGAERT D, DE GROOT R, HERMANS PW. *Streptococcus pneumoniae* colonisation: the key to pneumococcal disease. *Lancet Infect Dis*, 2004;4:144-154.
2. GBD 2015 LRI Collaborators. Estimates of the global, regional, and national morbidity, mortality, and aetiologies of lower respiratory tract infections in 195 countries: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet Infect Dis*, 2017;17:1133-1161.
3. WAHL B, O'BRIEN KL, GREENBAUM A *et al*. Burden of *Streptococcus pneumoniae* and *Haemophilus influenzae* type b disease in children in the era of conjugate vaccines: global, regional, and national estimates for 2000-15. *Lancet Glob Health*, 2018;6:e744-e757.
4. AUSTRIAN R. *Pneumococcus*: the first one hundred years. *Rev Infect Dis*, 1981;3:183-189.
5. COHEN R, COHEN JF, CHALUMEAU M *et al*. Impact of pneumococcal conjugate vaccines for children in high- and non-high-income countries. *Expert Rev Vaccines*, 2017;16:625-640.
6. VARON E, COHEN R, BÉCHET S *et al*. Invasive disease potential of pneumococci before and after the 13-valent pneumococcal conjugate vaccine implementation in children. *Vaccine*, 2015;33:6178-6185.
7. COHEN R, VARON E, BÉCHET S *et al*. Comparative impact of pneumococcal conjugate vaccines on pneumococcal meningitis according to underlying conditions. *Vaccine*, 2016;34:4850-4856.
8. LEVY C, VARON E, OULDALI N *et al*. Changes of invasive pneumococcal disease spectrum following 13 valent pneumococcal conjugate vaccine

- implementation. *Clin Infect Dis*, 2019 [Epub ahead of print].
9. THORRINGTON D, ANDREWS N, STOWE J *et al.* Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Med*, 2018;16:13.
 10. FEIKIN DR, KAGUCIA EW, LOO JD *et al.* Serotype-specific changes in invasive pneumococcal disease after pneumococcal conjugate vaccine introduction: a pooled analysis of multiple surveillance sites. *PLoS Med*, 2013;10:e1001517.
 11. BALSELLS E, GUILLOT L, NAIR H *et al.* Serotype distribution of *Streptococcus pneumoniae* causing invasive disease in children in the post-PCV era: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*, 2017;12:e0177113.
 12. LADHANI SN, COLLINS S, DJENNAD A *et al.* Rapid increase in non-vaccine serotypes causing invasive pneumococcal disease in England and Wales, 2000-17: a prospective national observational cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:441-451.
 13. OULDALI N, LEVY C, VARON E *et al.* Incidence of paediatric pneumococcal meningitis and emergence of new serotypes: a time-series analysis of a 16-year French national survey. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:983-991.
 14. OULDALI N, LEVY C, MINODIER P *et al.* Long-term impact of PCV13 implementation on community-acquired pneumonia in children: a time-series analysis of an 8-year prospective multicenter study. *JAMA Pediatrics*, 2019;173:362-370.
 15. DAGAN R, PELTON S, BAKALETZ L *et al.* Prevention of early episodes of otitis media by pneumococcal vaccines might reduce progression to complex disease. *Lancet Infect Dis*, 2016;16:480-492.
 16. LEVY C, VARON E, OULDALI N *et al.* Bacterial causes of otitis media with spontaneous perforation of the tympanic membrane in the era of 13 valent pneumococcal conjugate vaccine. *PLoS One*, 2019;14:e0211712.
 17. COHEN R, VARON E, DOIT C *et al.* A 13-year survey of pneumococcal nasopharyngeal carriage in children with acute otitis media following PCV7 and PCV13 implementation. *Vaccine*, 2015;33:5118-5126.
 18. RYBAK A, LEVY C, BONACORSI S *et al.* Antibiotic resistance of potential otopathogens isolated from nasopharyngeal flora of children with acute otitis media before, during and after pneumococcal conjugate vaccines implementation. *Pediatr Infect Dis J*, 2018;37:e72-e78.
-
- R. Cohen a déclaré, pour les 3 dernières années, les liens d'intérêts suivants:
- participations à des boards: GSK, MSD, Pfizer, Sanofi;
 - interventions lors de symposia ou EPU: MSD, Pfizer;
 - invitations à des congrès: MSD, Pfizer.
- N. Ouldali a déclaré, pour les 3 dernières années, les liens d'intérêts suivants:
- interventions lors de symposia ou EPU: Pfizer;
 - invitations à des congrès: GSK, Pfizer, Sanofi.
- C. Levy a déclaré, pour les 3 dernières années, les liens d'intérêts suivants:
- participations à des boards: GSK, Pfizer;
 - invitations à des congrès: Pfizer.
- E. Varon n'a pas déclaré de liens d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.
- ACTIV a reçu des financements pour les études réalisées par des structures publiques (Santé publique, ECDC, PHRC, CHI Créteil) et privées (GSK, MSD, Pfizer, Sanofi).

La rougeole



M.-A. DOMMERGUES
Service de Pédiatrie,
Centre Hospitalier de Versailles,
LE CHESNAY.

■ Histoire de la rougeole

La rougeole (initialement confondue avec la variole) est décrite pour la première fois par Rhazès, savant persan du x^e siècle (traité datant de 910). Au Moyen Âge, la rougeole est désignée sous le terme latin de *morbilli*, diminutif de *morbus*, ou “petite maladie”. Ce terme recouvre alors des aspects similaires de plusieurs maladies éruptives (variole, lèpre, scarlatine...). Les premières descriptions modernes d'épidémies de rougeole (1670) sont celles de l'anglais Thomas Sydenham qui reconnaît le caractère infectieux de la maladie. Il officialise le terme *measles*, venant de l'anglais médiéval *mesles* et du latin *misella*, diminutif de *miser* (misère).

Pendant des siècles, cette maladie fait des ravages en Europe. Elle est transmise au xix^e siècle en Amérique et en Afrique par les colons européens. En 1846, la rougeole atteint les îles Féroé, proches du Groenland. Les 4 000 habitants de l'île

contractent la maladie en 6 semaines, seules 5 personnes échappent au virus. D'autres épidémies de rougeole chez les autochtones sont décrites lors de l'occupation de régions insulaires : Hawaï en 1848, les îles Fidji en 1876, les îles Samoa en 1911. Ces populations étant non-immunisées par absence de rougeole (population “naïve”), la maladie frappe alors plus de 9 personnes sur 10, avec une forte mortalité pouvant aller jusqu'à 25 % de la population.

■ La maladie

1. Signes cliniques et évolution

La rougeole est caractérisée par un réservoir exclusivement humain et une transmission essentiellement aérienne. Après une période d'incubation de 10 à 12 jours, la phase d'invasion correspond à une phase virémique avec présence de virus dans les sécrétions nasopharyngées et l'urine, l'atteinte de l'épithélium respiratoire étant prédominante. D'une durée de 2 à 4 jours, cette phase est caractérisée par l'apparition d'une fièvre pouvant atteindre 39-40 °C, d'un catarrhe oculoréspiratoire (toux, rhinite, conjonctivite) accompagné d'un malaise général avec asthénie. Des symptômes digestifs (douleurs abdominales, diarrhée, vomissements) peuvent aussi être observés à ce stade. Le signe de Köplik, pathognomonique (décrit par Henri Köplik en 1896), est inconstant : petites taches blanches sur fond érythémateux au niveau de la muqueuse jugale, à la hauteur des molaires (*fig. 1*). Il apparaît vers la 36^e heure, est rare et fugace puis disparaît après le début de la phase éruptive. Le délai moyen d'apparition de l'éruption est de 14 jours après le contagement.

La phase éruptive correspond à la phase d'état de la maladie. L'éruption morbilliforme débute au niveau de la tête (derrière les oreilles) et du visage, son extension est descendante en 3 à 4 jours : cou, épaules, thorax et membres supérieurs, puis abdomen et membres inférieurs. Il s'agit de maculo-papules érythémateuses, non prurigineuses, confluentes avec intervalles de peau saine (*fig. 2*). Cette éruption dure 5 à 6 jours. La toux et les râles bronchiques, présents dès la phase catarrhale, persistent lors de la phase éruptive.

Durant la quatrième et dernière phase, l'éruption s'efface et fait place à une desquamation fine, visible pendant quelques jours. La fièvre disparaît mais



Fig. 1 : Signe de Köplik.



Fig. 2 : Exanthème de la rougeole.

Rougeole

Critères de notification

- **Cas clinique:** fièvre $\geq 38,5$ °C associée à une éruption maculo-papuleuse et à au moins un des signes suivants: conjonctivite, coryza, toux, signe de Köplik.
- **Cas confirmé:**
 - cas confirmé biologiquement (détection d'IgM spécifiques* dans la salive ou le sérum et/ou séroconversion ou élévation de quatre fois au moins du titre des IgG* et/ou PCR positive et/ou culture positive)
 - ou
 - cas clinique ayant été en contact dans les 7 à 18 jours avant le début de l'éruption avec un cas confirmé.

* en l'absence de vaccination récente

Fig. 3: Déclaration de la rougeole: les différents critères de notification.

la convalescence, marquée par la persistance d'une toux et d'une asthénie, dure une dizaine de jours [1, 2].

Il s'agit d'une maladie à déclaration obligatoire et un signalement de cas doit être réalisé devant l'association d'une fièvre $\geq 38,5$ °C à une éruption maculo-papuleuse et à au moins un des signes suivants: conjonctivite, coryza, toux, signe de Köplik [3]. La **figure 3** décrit les différents critères de notification en vue d'une déclaration de la maladie. L'urgence réside dans l'identification précoce des sujets contacts à risque de rougeole grave (nourrisson de moins d'un an, femme enceinte, sujet immunodéprimé), candidats à la mise en place de mesures de prévention post-exposition (vaccination, immunoglobulines) rapides, voire urgentes [3].

2. Ses complications

Cette maladie, généralement considérée comme bénigne, induit constamment une immunodépression et peut

LE SAVIEZ-VOUS ?

À l'époque de Louis XIV, une épidémie de rougeole sévit à la cour vers 1712. *“En un an de temps, il y eut quatre dauphins en France; et Louis XIV, surnommé le Grand, a eu la douleur de voir mourir son fils, son petit-fils et son arrière-petit-fils, de sorte que, de quelque côté qu'on puisse regarder la France, le doigt de Dieu est sur elle”*, note dans son journal Alexandre Dubois, l'humble curé de Rumégies.

Premier disparu, Louis de France, le Grand Dauphin, fils du roi, est mort de la variole. Puis, Marie-Adélaïde de Savoie, duchesse de Bourgogne, et son époux, le duc de Bourgogne devenu dauphin depuis la mort de son père, sont emportés en quelques jours après avoir contracté la rougeole. Trois semaines après la disparition de leurs parents, leurs deux enfants, le duc de Bretagne, devenu dauphin, et le duc d'Anjou, son cadet, tombent malades à leur tour. Maladie fulgurante pour le petit dauphin, âgé de 5 ans: la rougeole l'emporte en 3 jours. Reste un bambin de 2 ans, Louis, duc d'Anjou, le futur roi Louis XV. On dit qu'il a échappé de peu à la mort grâce aux soins des femmes qui en avaient la garde. Opposées aux saignées que subissait son frère, elles lui auraient seulement donné du biscuit et un peu de vin.



être à l'origine de graves complications, notamment pulmonaires et neurologiques [1, 2].

Les complications les plus fréquentes, telles la diarrhée (5-13 %) et l'otite moyenne aiguë (5-9 %), sont habituellement bénignes. Plus graves, les pneumonies virales ou bactériennes surviennent dans 1 à 7 % des cas [1, 2]. Les surinfections bactériennes se traduisent généralement par une reprise de la fièvre après la phase éruptive et une aggravation de la toux. La pneumonie interstitielle à cellules géantes s'observe chez les sujets ayant un déficit de l'immunité cellulaire (déficit immunitaire combiné sévère, infection par le VIH, traitement immunosuppresseur) ou en cas de malnutrition. Cette pneumopathie est la conséquence de la multi-

plication virale au niveau de l'arbre respiratoire. Elle se caractérise par une détresse respiratoire progressive, très fébrile, allant jusqu'à l'hypoxémie réfractaire et au décès. Elle peut survenir à la phase aiguë ou dans les 2 mois suivant la rougeole.

Les complications graves sont surtout d'ordre neurologique. L'encéphalite aiguë (1/1 000) survient le plus souvent 1 à 2 semaines après l'éruption. Elle aboutit à 15 % de décès et 40 % de séquelles. La panencéphalite subaiguë sclérosante (0,5 à 4/100 000), survenant en moyenne 7 ans après l'éruption, se manifeste par une démence évolutive constamment mortelle. Il existe également des formes retardées d'encéphalites (2 à 6 mois après l'éruption), essentiellement chez des sujets immunodéprimés [1, 2].

Le taux d'hospitalisation est d'environ 20 %, tous âges confondus, en France. Les formes compliquées sont plus fréquentes chez les patients âgés de moins de 1 an et de plus de 20 ans. La fréquence des décès est de l'ordre de 0,2 % [4].

Lorsqu'elle survient en cours de grossesse, la rougeole expose la femme enceinte à des complications pour elle-même (risque de pneumopathie avec syndrome de détresse respiratoire aiguë) et son enfant. Le virus de la rougeole peut être détecté dans le placenta. Il n'est pas responsable de malformations fœtales mais peut entraîner un dysfonctionnement placentaire pouvant expliquer la survenue dans certains cas d'une mort fœtale *in utero*. Le risque majeur est celui de fausse couche (20 à 50 %) ou d'accouchement prématuré [5]. Il existe, en cas de rougeole en fin de grossesse, un risque de rougeole congénitale de gravité variable, allant de simples éruptions à des pneumopathies et des formes rapidement mortelles [6]. De plus, les rougeoles congénitales et néonatales sont associées à un risque augmenté de panencéphalite subaiguë sclérosante.

La grande sensibilité des enfants à cette infection dans les pays en voie de développement s'explique par le mode de contamination : larges épidémies, surpopulation et promiscuité, importance de l'inoculum viral. Il existe une relation directe entre l'état nutritionnel et la mortalité.

■ Diagnostic biologique

L'absence de signe clinique spécifique en dehors du signe de Köplik, pathognomonique mais fugace, rend le diagnostic biologique de la rougeole nécessaire. La sérologie sanguine basée sur la détection d'IgM et d'IgG spécifiques dans le sang, facilement disponible en laboratoire, présente l'inconvénient majeur de pouvoir être négative sans éliminer le diagnostic jusqu'au 3^e jour de la phase éruptive, nécessitant alors la réalisation

d'une deuxième sérologie tardive à J8 pour détecter une séroconversion. La technique de RT-PCR permet quant à elle un diagnostic précoce de la rougeole, dès 3 jours avant l'éruption, et jusqu'à 12 jours après celle-ci (**fig. 4**).

Afin de permettre un diagnostic précoce et non invasif, la Direction générale de la santé privilégie dans sa circulaire du 28 septembre 2018 l'utilisation de kits salivaires fournis par l'agence régionale de santé (ARS), couplant la recherche d'ARN viral et d'anticorps spécifiques dans un même prélèvement salivaire [2].

■ L'agent de la rougeole et les vaccins

Le virus de la rougeole est un morbillivirus de la famille des *Paramyxoviridae*. C'est un virus strictement humain, à ARN monocaténaire anti-messager non segmenté, enveloppé, avec une capsid hélicoïdale. On connaît 24 géotypes différents, identifiés par séquençage de l'ARN. Sa structure antigénique est particulièrement stable et ne comporte qu'un

seul type, ce qui constitue un atout pour la prévention vaccinale [1].

En 1758, un médecin anglais, Francis Home, recourt à l'inoculation pour se protéger de la rougeole en utilisant du sang de rougeoleux. Puis la recherche fait un grand bond au xx^e siècle aux États-Unis. La nature virale de la maladie est démontrée en 1911 par Anderson et Goldberger (expérience de transmission de l'homme au singe). Le virus est isolé en 1954 par le biologiste américain John Enders qui en obtient une souche atténuée en 1958. À partir de la souche Edmonston B du virus (portant le nom de l'enfant chez qui la souche a été isolée), Enders et ses collaborateurs élaborent le 1^{er} vaccin rougeoleux vivant atténué, en 1963 [1]. Cette souche est utilisée par la suite pour le développement d'autres vaccins à travers le monde. Deux vaccins vivants atténués dérivés de la souche Edmonston (nombre de passages cellulaires différent) sont élaborés aux États-Unis : la souche Schwarz en 1965 (vaccin prédominant actuellement en France) et la souche Moraten en 1968 (seul vaccin rougeoleux actuellement utilisé aux

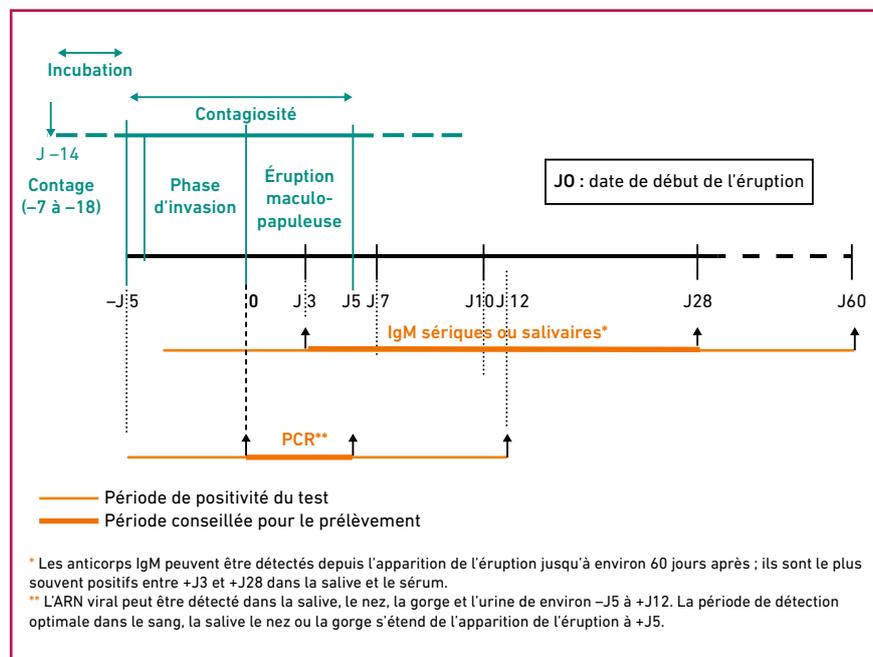


Fig. 4 : Évolution clinique et biologique de la rougeole.

POINTS FORTS

- La rougeole est une maladie à déclaration obligatoire.
- Elle induit une immunodépression prolongée, augmentant pendant des mois le risque d'infections et le risque de devoir prendre des antibiotiques.
- Les complications graves sont surtout neurologiques.
- En France, le taux d'hospitalisation pour rougeole est de 20 %.
- Les complications sont plus fréquentes chez les nourrissons, les adultes, les immunodéprimés, les femmes enceintes : elles peuvent être prévenues par la vaccination de l'ensemble de la population immunocompétente.
- Le schéma vaccinal comporte 2 doses de vaccin ROR, à 12 et 16/18 mois, et en rattrapage pour toute personne non immune née depuis 1980.
- Entre 2000 et 2017, plus de 21 millions de vies ont été sauvées dans le monde grâce à cette vaccination.
- L'insuffisance de couverture vaccinale actuelle est à l'origine d'épidémies et de décès.

États-Unis). Plusieurs autres vaccins vivants atténués ont été développés : AIK-C, Schwarz F88, CAM-70 et TD97, utilisés au Japon ; Leningrad-16 introduit en Russie en 1967.

Alors que la plupart des vaccins sont atténués sur fibroblastes d'embryon de poulet, certains sont produits sur cellules diploïdes humaines. Les vaccins diffèrent par l'isolat viral d'origine, le nombre et la température des passages de culture cellulaire, le type de culture cellulaire utilisée [1]. L'analyse des séquences nucléotidiques des gènes F, H, N et M ne montrent pas plus de 0,6 % de variabilité entre les souches vaccinales dérivées de la souche Edmonston. L'analyse génomique complète des différentes souches vaccinales a permis une comparaison : les souches Moraten, Schwarz and Zagreb sont issues de la souche Edmonston alors que CAM-70, Changchun-47, Leningrad-16 et Shanghai-191 sont dérivées de 4 types différents d'isolats sauvages. Toutefois,

toutes les souches vaccinales sont du même génotype (A).

En 1971, une combinaison des virus atténués rougeole, oreillons et rubéole (ROR) est le premier vaccin triple injectable en une dose. En 1974, l'Organisation mondiale de la santé (OMS) introduit la vaccination contre la rougeole dans son programme élargi de vaccination. En France, le vaccin ROR est mis sur le marché en 1966 et son usage est généralisé à toute la population en 1983. Ce vaccin est initialement proposé aux enfants en une dose lors de leur deuxième année de vie. La couverture vaccinale augmente régulièrement et l'on observe une réduction des cas de rougeole à partir de 1987, de près de 400 000 cas à 44 000 cas en 1993.

Cependant, la couverture vaccinale stagne à 80 % dans les années 1990, avec des disparités départementales, et le virus continue de circuler. Une deuxième dose du vaccin triple est

introduite en France en 1996. Celle-ci constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas séroconverti contre la rougeole, la rubéole ou les oreillons après la première injection. En 2000, par rapport à la fin des années 1980, le nombre des cas et des décès par rougeole en France a été réduit de plus de 90 % [6].

■ L'épidémiologie de la rougeole

Au début du xx^e siècle, en France, la rougeole est la première cause de mortalité infantile par infection, davantage que la diphtérie, la scarlatine et la coqueluche réunies. Juste avant l'introduction du vaccin en France, les épidémies de rougeole touchent plus de 500 000 sujets par an. Avant l'arrivée du vaccin, la mortalité annuelle par rougeole a déjà chuté à 15-30 cas par an vers 1980, du fait de l'amélioration des conditions de vie et des progrès médicaux.

Le taux de reproduction élevé de la rougeole (un individu infecté dans une population non immunisée contamine en moyenne 17 sujets) implique une couverture vaccinale élevée (95 %) afin d'interrompre la circulation virale et éliminer la maladie [7]. Grâce à une très bonne couverture vaccinale, la Finlande a éliminé la rougeole en 1993.

En revanche, si la couverture vaccinale progresse en restant insuffisante (actuellement proche de 80 % pour 2 doses en France, au lieu de 95 %), on observe une période de déclin pendant laquelle la maladie paraît en voie d'élimination (faible circulation du virus), mais une population vulnérable (tranches d'âge non ou pas assez vaccinées) s'accumule jusqu'à entraîner un rebond épidémique. C'est ce qui a été observé dans de nombreux pays.

En France, la promotion de la vaccination depuis 1983 a abouti à une réduction de 97 % de la morbidité et de 60 % de la mortalité de la rougeole. Cependant, le taux de couverture stagnant et suboptimal

à 84 % a entraîné un déplacement de l'âge des cas dans des tranches où les complications sont plus fréquentes et sévères. Ainsi, la proportion des plus de 10 ans est passée de 13 % en 1985 à 48 % en 1997, la transmission de la rougeole se maintenant en France [8]. Le maintien de la circulation du virus a abouti à une épidémie : depuis 2008, plus de 26 000 cas de rougeoles ont été recensés, avec plus de 1 500 pneumopathies graves, 38 complications neurologiques et 23 décès (dont 3 en 2018), 89 % des cas survenant chez des sujets non ou mal vaccinés [4].

Malgré une excellente efficacité de la vaccination contre la rougeole depuis que celle-ci a été généralisée, l'OMS a indiqué que plusieurs pays connaissent actuellement des "flambées de rougeole d'ampleur notable", l'ensemble des régions du monde étant confrontées à une hausse soutenue du nombre de cas estimée à 300 %, avec des variations géographiques (40 % pour les régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental, 700 % pour la région africaine de l'OMS).

L'impact de la vaccination contre la rougeole dans le monde est important, le nombre de décès ayant chuté de 80 % entre 2000 et 2017 [9]. Pendant cette période, plus de 21 millions de vies

ont été sauvées grâce à cette vaccination. Il est donc primordial de rappeler la sévérité potentielle de la rougeole, l'excellente efficacité de la prévention vaccinale et la nécessité d'une couverture vaccinale élevée pour éviter les épidémies, voire éradiquer cette maladie.

BIBLIOGRAPHIE

1. STREBEL PM, PAPANIA MJ, PARKER FIEBELKORN A *et al.* Measles Vaccine. In: Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA (Eds). *Vaccines, 6th Edition*. Saunders, Philadelphia, 2012:895-992.
2. LEUNG TN, HON KL, LEUNG AK. Measles: a disease often forgotten but not gone. *Hong Kong Med J*, 2018;24:593-601.
3. Instruction N° DGS/SP/SP1/2018/205 du 28 septembre 2018 relative à la conduite à tenir autour d'un ou plusieurs cas de rougeole (actualisation des recommandations de la circulaire DGS du 4 novembre 2009).
4. Bulletin épidémiologique rougeole. Données de surveillance au 9 mai 2019. Santé Publique France. Disponible sur : www.santepublique-france.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rougeole/documents/bulletin-national/bulletin-epidemiologique-rougeole.-donnees-de-surveillance-au-9-mai-2019
5. EBERHART-PHILLIPS JE, FREDERICK PD, BARON RC *et al.* Measles in pregnancy: a descriptive study of 58 cases. *Obstet Gynecol*, 1993;82:797-801.
6. Haut Conseil de Santé Publique: Avis relatif à la problématique de la rougeole chez la femme enceinte. 23 mai 2011.
7. EDMUNDS WJ, GAYA NJ, KRETZSCHMAR M *et al.*, on behalf of the ESEN Project. The pre-vaccination epidemiology of measles, mumps and rubella in Europe: implications for modelling studies. *Epidemiol Infect*, 2000;125:635-650.
8. BONMARIN I, LEVY-BRUHL D. Measles in France: the epidemiological impact of suboptimal immunisation coverage. *Euro Surveill*, 2002;7:55-60.
9. Progress towards regional measles elimination worldwide, 2000-2017. WHO. Weekly Epidemiological Record n°48, 2018:642-660.

L'auteur a déclaré les liens d'intérêts suivants : invitations en qualité d'intervenant et d'auditeur (frais de déplacement et d'hébergement pris en compte par une entreprise) par GSK, Sanofi-Pasteur, MSD, Pfizer.

Le méningocoque



F. CARON

Infectiologue,
CHU et Université de Rouen-Normandie.

■ Une émergence récente ?

L'implication de *Neisseria meningitidis* comme pathogène humain pourrait n'avoir que cinq siècles : un rien à l'échelon de l'humanité. Alors que maintes maladies infectieuses telles que la peste ou la rage ont été rapportées dès la Haute Antiquité, la première description d'infection invasive à méningocoque (IIM) semble être celle de Willis en 1669 en Angleterre, décrivant alors une épidémie de "méningite épidémique" [1]. Il faut attendre l'an 1808 pour une caractérisation bien plus précise par Vieusseux, à travers l'autopsie de victimes après une épidémie ayant fait 33 morts en 1805 dans le canton de Genève [2]. Puis, viennent différentes descriptions dont celle de Clymer en 1872 à New York, ayant cerné la dimension transmissible d'un "agent morbifique spécifique" après 790 cas dont 607 mortels [3]. Le premier signalement de méningite cérébrospinale en Afrique

est celui d'une épidémie chez des soldats à Alger en 1840 [4]. C'est en 1887 que Weichselbaum identifie le premier la bactérie dans le prélèvement de 6 victimes, la dénommant alors *Diplococcus intracellularis meningitis* [5]. Kiefer relate le portage par un sujet sain en 1896 [6], tandis qu'il faut attendre les travaux de Dopter en 1909 [7] pour l'identification de différents sérogroupes aidant à la compréhension des bases de la sérothérapie, tentée dès 1906 par Jochmann [8].

L'absence de description d'épidémie avant le XVII^e siècle ne peut qu'interroger, compte tenu des caractéristiques de la maladie : symptômes caricaturaux à la phase d'état pour la méningite et plus encore le purpura *fulminans* pathognomonique de *N. meningitidis*, mortalité naturelle quasi certaine hormis de rares formes cliniques focalisées (arthrite, pleurésie...) ou chroniques (bactériémie paucisymptomatique), fréquence des cas groupés, tout ceci ne pouvant qu'attirer l'attention, effrayer et rester gravé dans la mémoire collective avant même la reconnaissance de l'étiologie microbienne des maladies infectieuses.

Si les analyses phylogénétiques de la microbiologie moderne donnent parfois l'opportunité, ne serait-ce qu'approximativement, de dater une émergence (comme par exemple pour l'infection à VIH) en étudiant la divergence actuelle entre clones pour en déduire l'ancienneté de l'ancêtre commun, cette approche est entravée chez *N. meningitidis* par la très grande diversité : la recombinaison est si fréquente qu'il est impossible ou difficile de reconstruire le cadre phylogénétique de l'évolution

de *N. meningitidis* [9]. S'agissant d'une bactérie d'habitat strictement humain, une émergence par franchissement d'une barrière d'espèce apparaît exclue (au contraire par exemple du réservoir simien du VIH). Aussi est-il postulé une émergence récente, voilà seulement quelques siècles, plausiblement à partir d'autres *Neisseria* de portage pharyngé totalement avirulents, telle *N. lactamica* ayant divergé en acquérant des facteurs de virulence pour se transformer en *N. meningitidis*.

■ Dr Jekyll et M. Hyde

De longue date, il est établi que le méningocoque se comporte comme "Dr Jekyll et M. Hyde", étant l'archétype de la bactérie commensale pouvant devenir ultra-virulente : portée de façon parfaitement saine dans le pharynx de 5 à 10 % de la population générale, elle est parfois responsable d'infections invasives, alors quasi constamment mortelles en l'absence de traitement. D'un point de vue déterministe, cette invasion est un échec du commensalisme, n'apportant aucun avantage sélectif à la bactérie qui va mourir avec l'hôte.

Les facteurs bactériens responsables de cette "double vie" sont dominés par la capsule, élément clé pour l'invasion en aidant au franchissement de la barrière épithéliale pharyngée puis à la résistance à la lyse bactérienne induite par le sérum ("défense non spécifique"). Ainsi, beaucoup de méningocoques en situation de portage sont dépourvus de capsule, ceci suffisant à leur avirulence. *A contrario*, toutes les souches capsulées ne sont pas à haut risque d'invasion, seuls quelques complexes clonaux dits hyperinvasifs

étant à l'origine de l'essentiel des IIM. De telles souches cumulent d'autres facteurs de virulence, en particulier endotoxines (déclenchant une cascade inflammatoire très délétère pour l'hôte) et système de captation du fer (à partir de l'hémoglobine humaine, aidant à la multiplication bactérienne).

Très rarement, des facteurs de terrain se surajoutent pour favoriser l'IIM, en particulier en cas de déficit immunitaire (congénital ou acquis), avec alors un risque accru d'infection mais aussi une sévérité paradoxalement moindre (une large part des symptômes du purpura *fulminans* étant le fait de la cascade inflammatoire, ici atténuée) [10].

Chaque individu rencontre au cours de sa vie de nombreuses souches de *N. meningitidis* et de *N. lactamica*. Que la souche soit non virulente ou potentiellement pathogène, la colonisation pharyngée est un processus immunisant induisant en quelques semaines la production d'anticorps bactéricides également actifs sur des souches génétiquement proches [11]. Aussi, la plupart des IIM surviennent chez des sujets non immuns pour la souche en cause et dans les 1 à 14 jours suivant son acquisition pharyngée avant qu'une protection naturelle ait pu être constituée [12]. Là est la justification du délai bref d'intervention pour la prévention (chimiothérapie et parfois vaccin) dans l'entourage d'un cas : au-delà de 10 jours, il est admis que le risque d'IIM est négligeable, soit que le sujet contact n'ait pas acquis le clone, soit qu'il se soit immunisé.

De cela découle l'épidémiologie selon l'âge des IIM : rareté chez le nouveau-né protégé par les anticorps maternels, fréquence chez le nourrisson, atténuation dans la seconde enfance avec la construction progressive de l'immunité, deuxième pic chez l'adolescent et l'adulte jeune se socialisant beaucoup et rencontrant de nouveaux clones (d'autant que promiscuité, *french kiss* et tabagisme actif ou passif sont des facteurs de risque

d'acquisition, le portage pharyngé étant bien plus élevé dans cette tranche d'âge), rareté à l'âge adulte, dernier pic chez le sujet âgé surtout par souches rares non rencontrées dans la jeunesse (exemple des IIM W et IIM Y en France quasi inexistantes voilà 50 ans).

Vacciner contre l'invasion et si possible contre le portage

L'immunité naturelle contre *N. meningitidis* bute sur la diversité des souches : 12 sérogroupes capsulaires dont 6 fréquents dans le monde (A, B, C, W, Y, X), des dizaines de sérotypes et de séro-sous-types, plus de cinquante souches hyperinvasives distinctes circulant annuellement en France, et une aptitude à la transformation et à la recombinaison à l'origine d'échappement immunitaire. Dès lors, la protection des populations passe par la vaccination, d'autant que celle-ci a fait des progrès considérables ces deux dernières décennies, y compris pour les pays du Sud.

La vaccination anti-méningococcique naît en 1970, reposant pendant trois décennies sur des vaccins fabriqués à partir du polyoside capsulaire, actifs sur l'ensemble des souches du séro-groupe concerné et pouvant être dirigés contre A, C, W et Y [13]. Selon l'épidémiologie du pays, ils étaient produits en différentes formulations mono ou multivalentes (vaccins C, A-C et A-C-W-Y pour la France). Malgré la prédominance des IIM B dans maints pays tempérés, aucun vaccin polysaccharidique dédié n'a pu être développé pour des raisons de communauté antigénique entre la capsule B et les cellules neuronales, faisant craindre tant un défaut de protection qu'un risque d'auto-immunité [14]. Ces vaccins polyosidiques avaient le grand mérite d'induire des anticorps bactéricides et de limiter le risque d'IIM, mais étaient sans effet sur le portage et donc sur la transmission interhumaine des clones hyperinvasifs. De surcroît, la durée de protection était brève, requérant

un schéma initial à multidoses tandis que les rappels pouvaient ensuite s'accompagner d'une moins bonne réponse (phénomène d'hyporéactivité en particulier pour C) [15]. Cette approche appartient désormais à l'histoire.

En effet, une avancée majeure vient en 1999 avec la première validation clinique d'un vaccin polysaccharique conjugué anti-méningococcique (en l'occurrence C), construit par analogie au bénéfique antérieurement démontré vis-à-vis d'*Hæmophilus influenzae* b, la liaison des saccharides de la souche vaccinale à une protéine porteuse immunogène majorant tous les effets : schéma à monodose (sauf chez le très jeune enfant), protection longue sans hyporéactivité au rappel, éradication du portage par immunité locale produisant un "effet troupeau" (les non-vaccinés devenant à moindre risque d'IIM du fait de la diminution de circulation des clones invasifs à condition que la couverture de la population soit élevée), tout ceci aboutissant à une diminution spectaculaire de la prévalence des IIM ciblées [16]. Les réticences initiales de "switch capsulaire" à grande échelle (clone hypervirulent C se transformant par exemple en B, alors inaccessible à tout vaccin) furent vite levées, le *switch* étant resté anecdotique. Aussi, après l'expérience pionnière au Royaume-Uni ayant terrassé une forte endémie d'IIM C par le vaccin conjugué, la vaccination C a été proposée en population générale dans de nombreux pays.

Puis ont été développés des vaccins conjugués quadrivalents A-C-W-Y en réponse notamment aux émergences W et Y, d'abord en Amérique du Nord (en particulier dans des campus universitaires) puis en Europe. En 2010, la technologie conjuguée a pu être adaptée aux contraintes africaines pour terrasser les épidémies d'IIM A de très grande ampleur qui y sévissaient épisodiquement dans une large zone dénommée "ceinture de la méningite de Lapeyssonnie" et qui se trouve désormais... ceinturée (cf. *Le saviez-vous?*).

LE SAVIEZ-VOUS ?

Ceinture sur la ceinture !

En 1963, Lapeyssonnie, médecin militaire français, professeur agrégé à l'École d'application du service de santé des troupes de Marine de Marseille, établit pour l'OMS un rapport de 114 pages intitulé *La méningite cérébro-spinale en Afrique* [17]. Tirant les enseignements de très nombreuses missions sur le terrain, il décrit une "bande de terrain relativement étroite (NDA: au prorata du continent car partagée par 7 pays du Sénégal à l'Éthiopie) et allongée (NDA: longueur de 4 200 km, largeur moyenne de 600 km, 2,5 millions de km², 28 millions d'habitants estimés à l'époque)" à laquelle il donne le nom de "ceinture de la méningite cérébro-spinale", appellation passée à la postérité y compris dans les ouvrages anglo-saxons comme la "ceinture méningée de Lapeyssonnie" (fig. 1).

Cette région était marquée par un "état endémo-sporadique élevé [d'IIM] avec retour inlassable de grandes poussées épidémiques apparaissant à des espaces de temps plus ou moins réguliers". Par exemple, rien que sur la période 1950-1960, Lapeyssonnie recense 340 272 cas et 53 356 décès. Lapeyssonnie souligne encore la très large dominance des cas à la saison sèche en faisant un "phénomène climato-pathologique dont le mode d'action nous échappe, mais dont la réalité semble bien établie" et pour lequel il évoque comme hypothèses "la radiation solaire, le déficit en vitamine A et la malnutrition". Plus tard, il sera montré que l'épidémiologie africaine était alors totalement dominée par les IIM A représentant plus de 90 % des cas [18], tandis que la saisonnalité a été attribuée au vent de sable sec et chaud générant une irritation pharyngée, favorisant l'acquisition et la transmission des clones invasifs [19].

Ces épidémies, qui au fil des décennies ont cumulé des millions de morts, appartiennent désormais au passé grâce à la mise à disposition – dans tous les sens du terme – en 2010 d'un vaccin conjugué A: MenAfriVac. Auparavant, seul un vaccin A polysidique non conjugué avait été développé, mais dont le coût élevé et la logistique complexe (nécessité de respecter la chaîne du froid) représentaient des obstacles majeurs aux campagnes vaccinales de masse. Ceci a été contourné grâce au projet MVP (*Meningitidis Vaccine Project*) initié en 2001 par l'OMS et le PATH (*Programme for Appropriate Technology in Health*), financé par la fondation Bill et Melina Gates, ayant suscité une mobilisation internationale pour le développement d'un vaccin conjugué A parfaitement adapté: composition thermostable, brevet cédé pour une fabrication en Inde aboutissant à une dose individuelle à moins de 1 dollar.

La première campagne au Tchad fin 2011 a donné lieu à un suivi étroit incluant une étude de portage, dans une stratégie cas-témoin entre les districts ayant pu être vaccinés et ceux qui ne le furent pas la première année. Sur 1,5 million de personnes âgées de 1 à 29 ans ciblées par MenAfriVac, la couverture vaccinale fut de 94 %, apportant dès la première année une baisse d'incidence des IIM de 94 % (fig. 2). Une étude nichée focalisant le portage du clone épidémique A du pays révélait une baisse de 98 % [20].

Ainsi la ceinture des IIM A a été... ceinturée par MenAfriVac, apportant une protection directe mais aussi indirecte grâce à la réduction drastique de la circulation du méningocoque A [21]. Cependant, voilà qu'émergent maintenant en Afrique des IIM W, C et X [22], avec toutefois un vaccin pentavalent ACWYX en cours de développement et qui permettra de combler le manque vis-à-vis du groupe X [23].



Fig. 1: Ceinture de Lapeyssonnie (reprise de [17]).

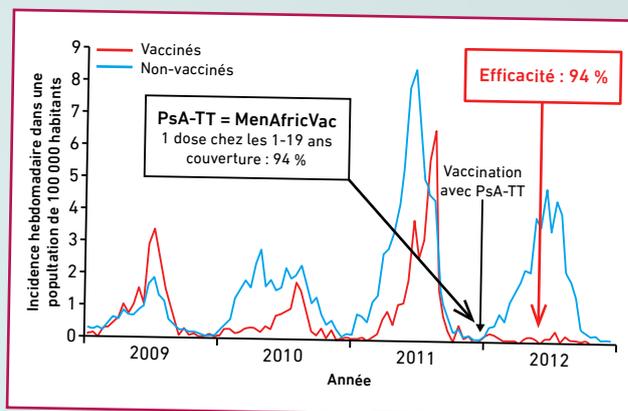


Fig. 2: Incidence des IIM A au Tchad avant et après une campagne de vaccination de masse par MenAfriVac fin 2011 dans certains districts: saisonnalité chaque année (pic à la saison sèche); diminution drastique (94 %) dès 2012 dans les districts vaccinés (en rouge) versus ceux vaccinés ultérieurement (en bleu) (adaptée d'après [20]).

POINTS FORTS

- ACWY: vaccins polysaccharidiques conjugués (depuis 1999) éradiquant la maladie (méningite, purpura *fulminans*) mais aussi le portage pharyngé des clones virulents d'où un "effet troupeau" (immunité de groupe même chez les non-vaccinés), sous réserve d'une couverture vaccinale élevée.
- B: vaccins recombinants (depuis 2013) non universels (des clones B non couverts) et moins durables.
- WY: une forte émergence amenant à questionner la vaccination monovalente C dans de nombreux pays.
- X: une émergence en Afrique maintenant que les épidémies A ont été éradiquées par le A conjugué.

Longtemps, les IIM B sont restées orphelines de vaccins efficaces, à l'exception de l'approche à base de vésicules de membranes externes (OMV, *outer membrane vesicles*). Ces vaccins à base d'antigènes sous-capsulaires immunogènes génèrent une réponse immune majoritairement dirigée contre la protéine PorA (définissant le séro-sous-type), d'où une protection ciblée sur un clone donné. Ces OMV ont été appliquées dans 7 épidémies clonales B de grande ampleur dans différents pays d'Europe, d'Asie et d'Australasie de 1991 à 2013, la dernière campagne en France (Normandie) ayant eu pour originalité la réutilisation d'un vaccin mis au point deux décennies plus tôt en Norvège vis-à-vis d'un clone distinct mais génétiquement proche [24]. Ces vaccins n'ont aucune place pour la prévention des IIM B en population générale hors épidémie, leur spectre étant trop étroit au regard de la diversité des séro-sous-types des souches B. Leur bénéfice sur le portage demeure discuté.

La prévention des IIM B a été révolutionnée depuis 2013, avec la mise à disposition de deux vaccins recombinants se voulant "universels". Issus de la méthode de la vaccinologie inverse décrite en 2000 (qui decode la séquence du génome et sélectionne des protéines

immunogènes) pour l'un (le vaccin 4CMenB) [25] et des méthodes de criblage à haut débit pour l'autre (le vaccin bivalent rLP2086) [26], les deux vaccins ont pour composante majeure fHbp, protéine bactérienne impliquée dans la cascade inflammatoire, potentiellement présente dans toutes les souches de méningocoque mais d'expression variable.

Le premier vaccin recombinant B disponible en Europe associé à fHbp trois autres composants immunogènes (vaccin B à 4 composants : 4CMenB), tandis que le second combine deux sous-familles de fHbp (rLP2086). 4CMenB et rLP2086 sont à la fois "très larges et un peu étroits" car potentiellement actifs sur des IIM non B (non capsulaires les motifs sont partagés par d'autres séro-groupes) mais aussi inactifs sur certaines méningocoques B (15 % des souches B circulant en Europe échappent par exemple au 4CMenB) [27]. Par ailleurs, ces vaccins ne semblent pas avoir un impact significatif sur l'acquisition du portage du méningocoque B, requièrent des schémas multidoses (2 à 3 en primovaccination selon l'âge du sujet) et ont une durabilité anticipée brève [28].

Les Britanniques ont là encore été pionniers, introduisant le 4CMenB dans leur calendrier vaccinal pour le nourrisson

en 2015 devant une prévalence d'IIM B élevée à cet âge (tandis que les IIM C ont quasiment disparues du pays), avec un bénéfice sur l'incidence acquis dès la première année, même s'il persiste beaucoup d'inconnues quant à la durabilité [29, 30]. D'autres pays ont introduit plus récemment 4CMenB ou rLP2086 à leur programme vaccinal.

Calendrier vaccinal : des visions nationales très différentes

Le calendrier vaccinal illustre à la caricature les options différentes pouvant être arrêtées par les experts à moyens et épidémiologies comparables [31].

Tous les pays s'accordent sur la stratégie vaccinale définie par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour les régions à haute incidence (> 10 cas pour 100 000 habitants par an) ou à moyenne incidence (2-10 cas/100 000) ou subissant de fréquentes épidémies : unanimité en faveur de programme vaccinaux de masse, ciblant préférentiellement les sujets jeunes (9-18 mois) avec recours chaque fois que possible à un vaccin actif sur le portage et donc à une formulation conjuguée pour A, C, W ou Y. La vision est également unanime en cas d'épidémie clonale : vaccination ciblée de la population concernée (une caserne, une université, un quartier...), là encore chaque fois que possible avec un vaccin actif sur le portage, ceci étant d'autant plus important lorsque les adolescents et adultes jeunes sont dans la cible vaccinale car ces sujets ont invariablement un taux élevé de portage de méningocoque et donc un rôle clé dans la chaîne de transmission. L'unanimité, enfin, est acquise pour la vaccination ciblée de populations à haut-risque d'IIM, même si leur définition varie discrètement d'un pays à l'autre (en général : déficit immunitaire, asplénie et personnel de laboratoire travaillant spécifiquement sur le méningocoque).

La stratégie vaccinale est moins consensuelle dans l'entourage domestique d'un cas d'IIM (prônée par exemple par 24 pays européens sur 33 enquêtés en 2013 [32]) ou en vue d'un voyage dans une zone de forte endémie (hormis le pèlerinage de La Mecque pour lequel un vaccin ACWY en cours de validité est obligatoire pour tout pèlerin âgé de plus de 2 ans, quel que soit son pays d'origine).

Cependant, l'essentiel des indications vaccinales anti-méningococciques concerne la prévention en population générale dans les pays de faible endémie (< 2 cas/100 000), aujourd'hui très majoritaires. La stratégie est là bien plus difficile à définir du fait d'une balance bénéfice-risque-coût moins évidente, aboutissant à une grande variabilité de recommandations selon les pays, y compris à niveaux socio-économiques proches.

Ainsi, en juillet 2019, parmi les 31 pays européens de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies), 10 ne proposaient aucune vaccination au calendrier de la population générale (tous sérogroupes et tous âges confondus), 15 couvraient le risque C (8 exclusivement par un monovalent, 2 exclusivement par un quadrivalent ACWY, 5 par un mix de monovalent chez le nourrisson puis de quadrivalent vers l'adolescence) et 6 couvraient le B. Un seul de ces 31 pays a opté pour une obligation vaccinale quant aux IIM : la France pour la couverture C des nourrissons. Même si quelques variations d'épidémiologies nationales s'observent, notamment dans les émergences W et Y, ce sont certainement avant tout des visions différentes qui aboutissent à ces calendriers européens si différents.

Les mêmes divergences s'observent en d'autres continents : en Amérique du Nord où l'incidence globale est très faible ($\approx 0,5/100\,000$), les États-Unis se contentent d'un ACWY à l'âge de 12 ans (avec rappel à 16 ans), là où le Canada

prône un C chez le nourrisson avant un C ou un ACWY à l'âge de 12 ans. En Australasie où l'incidence est plus élevée ($\approx 1,5/100\,000$), c'est l'abstention de tout vaccin en Nouvelle-Zélande, alors que l'Australie propose une couverture B et ACWY au nourrisson puis à l'adolescent.

Dans ce contexte, différentes voix s'élèvent pour un changement du calendrier vaccinal français. Ne faut-il pas désormais couvrir les IIM B chez le nourrisson, car là est l'essentiel de la morbi-mortalité française en IIM (toutes souches et tous âges confondus) ? Et positionner un ACWY systématique autour de l'adolescence répondant à la fois aux émergences W et Y (en France comme dans les pays limitrophes très visités), à la couverture C insuffisante (surtout chez les 10-24 ans) et au taux de portage et de transmission proportionnellement bien plus élevé en cette tranche d'âge ?

Leçons de l'épidémie normande

La prévention primaire vaccinale est l'élément clé pour juguler une épidémie, comme dans la situation endémique de fond. Cependant, elle n'empêche pas tous les cas d'IIM, n'étant pas universelle, tandis qu'il y a de rares échecs vaccinaux (IIM due à une souche en principe couverte par un vaccin en cours de validité). Aussi, ne faut-il pas oublier la prévention "secondaire" visant à un diagnostic et à un traitement aussi prompt que possible de chaque cas d'IIM pour en limiter les conséquences.

Les enseignements de l'épidémie normande incitent d'abord à davantage parler des IIM au grand public mais aussi aux soignants hors situation de crise, à informer non seulement sur la mortalité – bien connue de tous ne serait-ce qu'à travers les cas médiatisés – mais aussi sur les séquelles largement tues alors qu'elles sont fréquentes et souvent lourdes (amputation, surdité, rupture de

cursus, dépression prolongée, impact familial...). Ceci ne pourra qu'aider à l'adhésion vaccinale, le rattrapage C prôné chez tout français de moins de 24 ans et dont découle l'immunité de groupe restant un fiasco.

Il faut aussi expliquer à tous les formes en deux temps à sémiologie initiale non spécifique (fièvre, asthénie), véritable piège car passant pour une virose automno-hivernale, alors même que les IIM connaissent la même saisonnalité. Il faut expliquer à chaque recours au soin l'importance d'une surveillance de tout état fébrile avec abattement, et ceci par un tiers car l'aggravation peut être si brutale que le patient ne donnera pas l'alerte : c'est la place de la famille, mais aussi des pairs comme cela est organisé dans les campus anglo-saxons afin de s'assurer, y compris en milieu de nuit, que le patient n'est "pas pire" (comme le disent parfois les Normands) et qu'il s'agit d'une virose banale et non d'une IIM débutante.

Il faut enfin enseigner le "test du gobelet", épreuve de vitro-pression de fortune réalisée par les patients eux-mêmes (ou leurs proches). Il s'agit, devant une éruption, d'appliquer dessus assez fermement le fond d'un verre : si la rougeur ne s'efface pas, il peut s'agir d'un purpura débutant, relevant d'une première dose d'antibiotique aussi vite que possible. Cela a été fait en Normandie et a contribué à sauver des situations, ainsi que cela avait été démontré antérieurement en Scandinavie et au Royaume-Uni.

Remerciements à M.-K. Taha, Directeur du CNR des méningocoques à l'Institut Pasteur, pour les discussions fructueuses autour de cet écrit comme tout au long de la gestion de l'épidémie d'infections à méningocoque ayant sévi en Normandie de 2003 à 2013.

BIBLIOGRAPHIE

1. WILLIS T. A description of an epidemical fever... 1661. In: *Practice of psysicks*. Londres: 1684, Treatise VIII:46-54.

2. VIEUSSEUX M. Mémoire sur la maladie qui a régné à Genève au printemps de 1805. *J Med Chir Pharm*, 1806;11: 163-182.
3. CLYMER M. *Epidemic cerebro-spinal meningitidis*. Philadelphie: 1872.
4. CHALMERS AJ, O'FARRELL WR. Preliminary remarks upon epidemic cerebrospinal meningitis as seen in the Anglo-Egyptian Sudan. *J Trop Med Hyg*, 1916;19:101-116.
5. WEICHSELBAUM A. Über die Aetiologie der akuten Meningitidis cerebro-spinalis. *Fort Med*, 1887;5:573-583;620-626.
6. ALBRECHT H, GHON A. Über die Aetiologie und pathologische Anatomie der Meningitidis cerebro spinalis epidemica. *Wien Klin Wochenschr*, 1901;14:984.
7. DOPTER C. Étude de quelques germes isoies du rhino-pharynx, voisins du méningocoque (parameningocoques). *CR Soc Biol*, 1909;67:74.
8. JOCHMANN G. Versuche zur Serodiagnostik und Serotherapie der epidemischen Genickstarre. *Dtsch Med Wschft*, 1906;32:788-793.
9. FEIL EJ, LI BC, AANENSEN DM *et al*. eBURST: inferring patterns of evolutionary descent among clusters of related bacterial genotypes from multilocus sequence typing data. *J Bacteriol*, 2004;186:1518-1530.
10. ROSAIN J, HONG E, FIESCHI C *et al*. Strains responsible for invasive meningococcal disease in patients with terminal complement pathway deficiencies. *J Infect Dis*, 2017;215:1331-1338.
11. GOLD R, GOLDSCHNEIDER I, LEPow ML *et al*. Carriage of *Neisseria meningitidis* and *Neisseria lactamica* in infants and children. *J Infect Dis*, 1978;137:112-121.
12. ROSENSTEIN NE, PERKINS BA, STEPHENS DS *et al*. Meningococcal disease. *N Engl J Med*, 2001;344:1378-1388.
13. ARTENSTEIN MS, GOLD R, ZIMMERLY JG *et al*. Prevention of meningococcal disease by group C polysaccharide vaccine. *N Engl J Med*, 1970;282:417-420.
14. FINNE J, LEINONEN M, MÄKELÄ PH. Antigenic similarities between brain components and bacteria causing meningitis. Implications for vaccine development and pathogenesis. *Lancet*, 1983;2:355-357.
15. BORROW R, JOSEPH H, ANDREWS N *et al*. Reduced antibody response to revaccination with meningococcal serogroup A polysaccharide vaccines in adults. *Vaccine*, 2000;19:1129-1132.
16. RICHMOND P, GOLDBLATT D, FUSCO PC *et al*. Safety and immunogenicity of a new *Neisseria meningitidis* serogroup C-tetanus toxoid conjugate vaccine in healthy adults. *Vaccine*, 1999;18:641-646.
17. LAPEYSSONNIE L. [Cerebrospinal Meningitis in Africa]. *Bull World Health Organ*, 1963;28:1-114.
18. MUSTAPHA MM, HARRISON LH. Vaccine prevention of meningococcal disease in Africa: major advances, remaining challenges. *Human Vaccin Immunother*, 2018;14:1107-1115.
19. PÉREZ GARCIA-PANDO C, STANTON MC, DIGGLE PJ *et al*. Soil dust aerosols and wind as predictors of seasonal meningitis incidence in Niger. *Environ Health Perspect*, 2014;122:679-686.
20. DAUGLA DM, GAMI JP, GAMOUGAM K *et al*. Effect of a serogroup A meningococcal conjugate vaccine (PsA-TT) on serogroup A meningococcal meningitis and carriage in Chad: a community study. *Lancet*, 2014;383:40-47.
21. KRISTIANSEN PA, DIOMANDÉ F, BA AK *et al*. Impact of the serogroup A meningococcal conjugate vaccine, MenAfriVac, on carriage and herd immunity. *Clin Infect Dis*, 2013;56:354-363.
22. TOPAZ N, CAUGANT DA, TAHA MK *et al*. Phylogenetic relationships and regional spread of meningococcal strains in the meningitis belt, 2011-2016. *EBioMedicine*, 2019;41:488-496.
23. CHEN WH, NEUZIL KM, BOYCE CR *et al*. Safety and immunogenicity of a pentavalent meningococcal conjugate vaccine containing serogroups A, C, Y, W, and X in healthy adults: a phase 1, single-centre, double-blind, randomised, controlled study. *Lancet Infect Dis*, 2018;18:1088-1096.
24. CARON F, DU CHÂTELET IP, LEROY JP *et al*. From tailor-made to ready-to-wear meningococcal vaccines: longitudinal study of a clonal meningococcal outbreak. *Lancet Infect Dis*, 2011;11: 455-463.
25. RAPPOLI R. Reverse vaccinology. *Curr Opin Microbiol*, 2000;3:445-450.
26. FLETCHER LD, BERNFIELD L, BARNIAK V *et al*. Vaccine potential of the *Neisseria meningitidis* 2086 lipoprotein. *Infect Immun*, 2004;72:2088-2100.
27. VOGEL U, TAHA MK, VASQUEZ JA *et al*. Predicted strain coverage of a meningococcal multicomponent vaccine (4CMenB) in Europe: a qualitative and quantitative assessment. *Lancet Infect Dis*, 2013;13:416-25.
28. READ RC, BAXTER D, CHADWICK DR *et al*. Effect of a quadrivalent meningococcal ACWY glycoconjugate or a serogroup B meningococcal vaccine on meningococcal carriage: an observer-blind, phase 3 randomised clinical trial. *Lancet*, 2014;384:2123-2131.
29. MCQUAID F, SNAPE MD, JOHN MD *et al*. Persistence of bactericidal antibodies to 5 years of age after immunization with serogroup B meningococcal vaccines at 6, 8, 12 and 40 months of age. *Pediatr Infect Dis J*, 2014;33:760-766.
30. PARIKH SR, ANDREWS NJ, BEEBEEJAUN K *et al*. Effectiveness and impact of a reduced infant schedule of 4CMenB vaccine against group B meningococcal disease in England: a national observational cohort study. *Lancet*, 2016;388:2775-2782.
31. CRUM-GIANFLONE N, SULLIVAN E. Meningococcal vaccination. *Infect Dis Ther*, 2016;5:89-119.
32. VYGEN S, HELLENBRAND W, STEFANOFF P *et al*. European public health policies for managing contacts of invasive meningococcal disease cases better harmonised in 2013 than in 2007. *Euro Surveill*, 2016;21:23-31.

L'auteur a déclaré avoir agi comme consultant pour Sanofi Pasteur et MSD Vaccins.

La poliomyélite : de l'émergence à l'éradication



J. CALMET
MD-MS, CaDoro Partners,
LYON.

Histoire naturelle de la poliomyélite avant la période vaccinale

La poliomyélite (antérieure aiguë), ou plus familièrement la polio, accompagne probablement l'espèce humaine dès ses premiers pas. On retrouve sur une stèle égyptienne de -1400 années avant notre ère l'attitude caractéristique d'un scribe atteint de cette maladie avec une atrophie asymétrique d'un membre inférieur (**fig. 1**). Dès l'antiquité donc, la maladie semble affecter toutes les parties du globe, même si les données pour l'affirmer sont pour le moins fragiles.

1. Premières descriptions

Les premières descriptions cliniques apparaissent à la fin du XVIII^e siècle (M. Underwood en Angleterre, 1784) et se complètent vers le milieu du siècle suivant (Heine en Allemagne, 1840 ; Medin en Suède, 1887). C'est dès 1905

qu'Yvar Wickman fait une description complète en établissant non seulement les atteintes cliniques mais aussi le caractère infectieux et transmissible, les populations touchées à la fois pédiatriques et adultes et la possibilité d'une forme asymptomatique.

La forme classique de la maladie associe un syndrome infectieux non spécifique pouvant toucher la sphère respiratoire ou digestive avec une phase neurologique heureusement rare. On estime ainsi à 97 % les formes abortives, c'est-à-dire sans atteinte neurologique. Dans la phase aiguë, surviennent des signes d'atteinte méningée avec une symptomatologie bruyante et brutale : une forte fièvre s'accompagne souvent de céphalées, d'une raideur méningée ou de vomissements. Les paralysies s'installent rapidement dans les heures ou les jours suivants. Elles cessent de

s'étendre avec le reflux de la fièvre. Les paralysies peuvent toucher plusieurs étages du système nerveux avec une forme particulièrement menaçante pour les atteintes bulbaires. À ce stade, elles peuvent s'amender, soit totalement, soit de façon importante dans trois quarts des cas. Les paralysies définitives affectent environ 0,5 % des cas. La phase ultime de la maladie ne survient que plusieurs décennies plus tard avec une reprise des faiblesses musculaires sur les groupes musculaires atteints, on parle alors de syndrome post-polio.

2. La maladie au début du XX^e siècle

La maladie passe d'un mode de transmission sporadique à un mode épidémique vers le milieu du XIX^e siècle dans les pays les plus développés, d'abord le nord de l'Europe (Scandinavie, Allemagne) puis le nord-est des États-Unis. Les premières épidémies majeures comptées en milliers de paralysies sont décrites à New York au tournant du siècle (**fig. 2**). L'agent causal est identifié en 1908 par Karl Landsteiner [1], qui obtiendra un prix Nobel non pas pour cette découverte mais pour ses travaux sur les groupes sanguins.

La maladie devient, par vagues successives, de plus en plus inquiétante pour atteindre plus de 50 000 cas à l'été 1952. Il est frappant de constater que la polio bénéficie en quelque sorte de plusieurs révolutions humaines.

D'abord la révolution industrielle, avec un développement démographique et une concentration urbaine qui devient réellement importante après le milieu du XIX^e siècle. Le virus peut se stabiliser et se pérenniser dans les populations

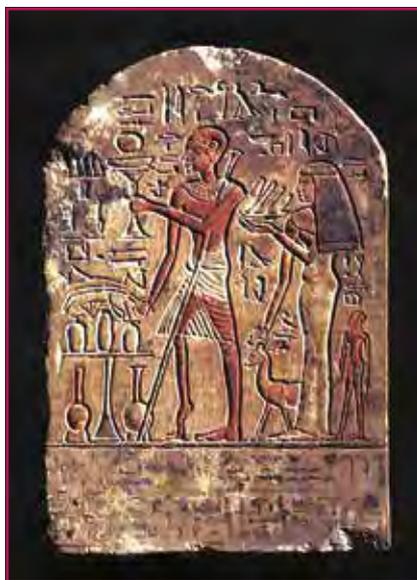


Fig. 1 : Stèle égyptienne de la XVIII^e dynastie (-1405/-1365).

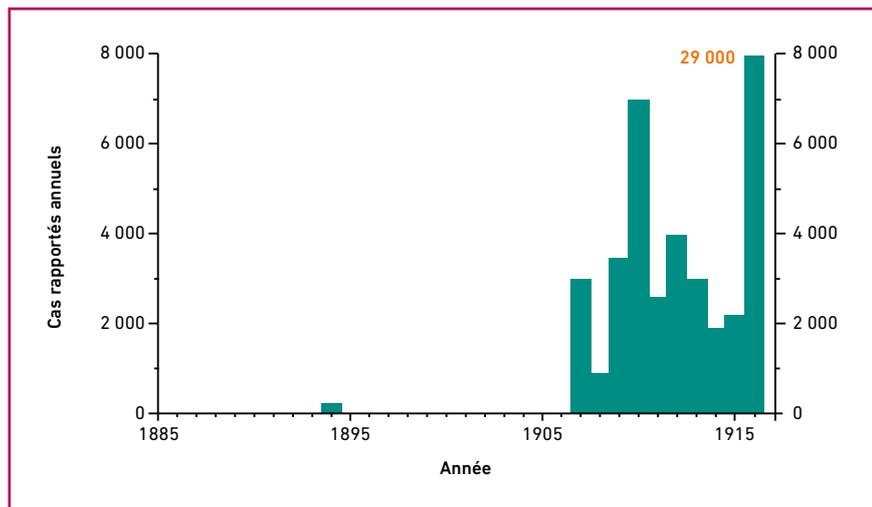


Fig. 2 : Cas de polio annuels aux États-Unis, 1885-1918 (d'après Lavinder et al. *Public Health Bulletin #1*, 1918).

regroupées. Rien d'anormal donc de voir la "découverte" de la maladie à cette époque et sa description de plus en plus complète grâce aux cas regroupés des premières épidémies allemandes et scandinaves¹.

Puis survient la révolution hygiénique. Les pays les plus touchés sont aussi les plus développés. Avec les progrès de l'hygiène, les enfants rencontrent le virus beaucoup plus tard dans leur vie, loin de la protection des anticorps maternels. La polio devient ainsi de plus en plus menaçante, toujours avec une saisonnalité marquée pendant l'été. Là encore, il est logique de constater que le pays le plus touché est les États-Unis, pionniers dans la révolution hygiéniste. Vers le milieu des années 1950, c'est devenu une préoccupation pour les mamans et le besoin d'un vaccin est une priorité de santé publique.

■ Les agents : les poliovirus

Si le coupable est identifié dès 1908, il faut attendre encore les travaux de Bodian [2] en 1949 pour établir la certitude qu'il

ya en fait trois sérotypes différents de poliovirus et trois seulement.

En 1955, Schaffer et Schwerdt [3] identifient qu'on a affaire à des virus à ARN de 7 100 nucléotides appartenant à la famille des *Picornaviridae*, une famille très nombreuse qui comprend aussi les virus coxsakies. Sa structure tridimensionnelle, icosaédrique, est découverte en 1985 par Hogle, Chow et Dilman (fig. 3). Le virion est un assemblage de quatre protéines de capsid qui forment un ensemble de 30 nm de diamètre. Les trois poliovirus expriment un même

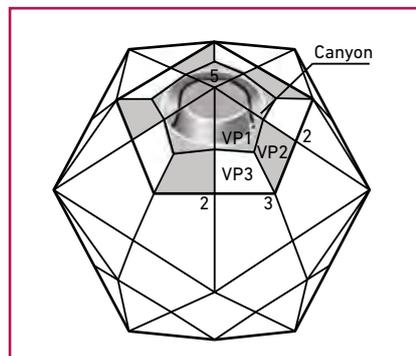


Fig. 3 : Structure icosaédrique du virus polio selon E. Blondel.

récepteur, qui permet la fixation au déterminant cellulaire D155 exprimé par les cellules neurologiques des primates.

Le dernier acquis virologique est fourni par E. Wimmer [4] en 2002. Celui-ci publie la première synthèse virale *de novo* à partir d'ADN. Cette avancée pourrait ne pas être neutre dans les suites de cette histoire.

■ La quête d'un vaccin

1. Premiers essais

Les premiers essais de mise au point d'un vaccin sont tentés dans les années 1930 par Brodie [5] avec une approche inactivée et Kolmer [6] avec un vaccin "vivant". Les deux sont des échecs cuisants avec des cas de maladies induites par les candidats vaccins, car inactivation et atténuation ne sont pas maîtrisées. De plus, dans l'ignorance de l'existence de trois sérotypes différents à cette date, ces vaccins sont de toutes façons nés imparfaits.

Il manque en fait des ingrédients essentiels pour la mise au point d'un vaccin efficace et sûr. Le premier d'entre eux n'est bizarrement pas scientifique mais politique. En 1932, le plus célèbre malade de la polio est élu président des États-Unis : c'est Franklin Delano Roosevelt. Avec son associé Basil O'Connor, il lance la plus grande fondation charitable de l'époque en faveur de la lutte contre la polio, la *National Foundation for Infantile Paralysis* (NFIP), plus connue sous le nom de *March of Dimes*. La NFIP lève des fonds considérables et permet de financer tous les travaux nécessaires au chantier colossal de la mise au point d'un vaccin.

2. Avancées majeures

Les fonds collectés servent ainsi à élucider des éléments clés :

– c'est tout d'abord, en 1941, la découverte par Albert Sabin d'une transmission

¹ Ce changement de mode de transmission de la maladie, passant de sporadique à épidémique, n'est pas propre seulement à la polio et se retrouve d'abord pour la diphtérie puis la coqueluche.

digestive alors que, jusqu'alors, seule la voie aérienne était incriminée;

– l'identification par Bodian des trois sérotypes en 1949 conduit à un vaccin obligatoirement trivalent;

– enfin, toujours en 1949, Enders, Weller et Robbins [7] trouvent comment cultiver le poliovirus sur des cellules autres que neurales. Cette découverte essentielle permet une accélération très importante des travaux de toutes les équipes. Elle leur vaut un prix Nobel en 1954.

Ainsi, dès 1950, tous les ingrédients sont maintenant réunis pour la dernière étape : un vaccin chez l'Homme. Deux pistes sont d'emblée envisagées : l'une avec un vaccin inactivé, l'autre avec un vaccin atténué. La seconde est privilégiée par tous les virologues les plus réputés de l'époque car l'immunité procurée serait plus importante et plus complète.

3. Le vaccin "Salk"

C'est pourtant Jonas Salk, à Pittsburgh, qui touche au but le premier avec un vaccin inactivé². Son candidat vaccin est essayé et validé en 1954 par le plus grand essai clinique d'efficacité de tous les temps : c'est l'essai "Thomas Francis", du nom de l'investigateur principal qui était aussi un des mentors de Jonas Salk (fig. 4). L'essai porte sur plus d'un million d'enfants avec des groupes contrôles en fonction des classes d'âge scolaire. Cet essai d'une ampleur considérable est bien sûr financé par Basil O'Connor et la *March of Dimes*.

L'annonce des résultats est faite le 12 avril 1945, en date du dixième anniversaire de la mort de F. D. Roosevelt. Le vaccin "marche" [8] ! Jonas Salk devient une star planétaire. Son vaccin est enregistré dans la foulée par la FDA (*Food and Drug Administration*). Tout le monde est très pressé car la maladie va frapper dans les mois qui suivent. Malencontreusement, l'un des lots de vaccins est mal inactivé par la société Cutter Laboratories avec une sanction terrible : 10 décès et des milliers d'enfants contaminés.



Fig. 4 : Thomas Francis et Jonas Salk.

Le programme de vaccination s'arrête pour identifier le problème avec, dès cette époque, une intervention décisive des *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) américains. La vaccination de masse est reprise cependant avec un succès immédiat et un contrôle de la maladie dans les années suivantes.

Une grande partie des pays européens produit aussi des vaccins inactivés localement. L'Islande fait ainsi disparaître définitivement la polio avec ce seul vaccin.

4. Le vaccin "Sabin"

Les tenants de la piste atténuée ne sont pas découragés pour autant. En effet, le vaccin Salk voit son efficacité baisser dans le temps. Plusieurs équipes, dont celle d'Albert Sabin à Cincinnati, envisagent un vaccin plus efficace, plus facile d'administration par une voie orale³ et peut-être plus sûr si on garde en mémoire l'incident "Cutter". Le défi est cependant très important car il faut "atténuer" trois souches virales par des passages successifs, comme cela avait été fait pour le BCG. La mise au point prend un temps considérable. Trois équipes sont en concurrence.

Pour Albert Sabin, une fois ses souches mises au point, se pose le problème épineux du terrain pour démontrer l'efficacité de son vaccin. La chance lui sourit

avec la visite aux États-Unis d'une délégation soviétique en 1959 : l'URSS est victime à son tour d'épidémies majeures de polio et demande de l'aide en pleine guerre froide. C'est donc en URSS et en Tchécoslovaquie que les souches Sabin font leurs preuves [9]. Un premier vaccin monovalent est validé en 1961. Le vaccin trivalent est, lui, enregistré en 1963. Il remplace dès lors son concurrent inactivé qui n'est plus utilisé sur le territoire américain après 1968. Même si des cas rares de paralysies sont attribués à ce vaccin, il devient le standard pour la protection contre la polio et remplace presque totalement le vaccin inactivé.

5. La polio en sa période vaccinale, première partie

Ainsi dès le début des années 1970, la polio disparaît presque totalement des pays ayant accès aux vaccins : Amérique du Nord, Europe, Japon, Australie et bloc communiste de l'époque. Le reste du monde n'est pas encore concerné, croit-on, par la polio. De plus, une grande partie de ces pays, en Afrique mais aussi en Amérique latine, en Asie et au Moyen-Orient, n'a pas les systèmes de santé indispensables à une bonne couverture vaccinale, seule capable de permettre un contrôle des maladies infectieuses avec des vaccins.

Un premier pas est fait en 1974 avec le lancement du programme élargi de vaccination (PEV)⁴. Il s'agit du programme minimum obligatoire pour tous les pays : les vaccins inclus sont le tétanos, la diphtérie, la coqueluche, le BCG, la rougeole et bien sûr la polio. Les débuts sont difficiles, avec des couvertures ne dépassant pas 5 % dans la plupart des pays.

Un autre élément intervient : on commence à découvrir que, même sous sa forme sporadique, l'incidence de la polio est loin d'être négligeable dans les

² On parle d'IPV pour ce vaccin pour *Injectable Polio Vaccine*, vaccin polio injectable en français.

³ On parle là d'OPV pour *Oral Polio Vaccine*, vaccin polio oral.

⁴ Le PEV en français devient EPI en anglais pour *Expanded Program for Immunisation*.

pays encore appelés en développement à l'époque [10]. Puis en 1979, dans le sud du Brésil, dans les états du Paraná et du Santa Catarina, la polio frappe avec une épidémie importante. La réaction des autorités brésiliennes marque certains esprits. Des campagnes nationales utilisant le vaccin oral et les journées nationales de vaccination enrayer rapidement l'épidémie. L'OPV fait ses preuves comme possible outil de masse pour des pays défavorisés.

Enfin, en 1980, c'est la célébration de la victoire contre la variole. Trois ans après le dernier cas en Éthiopie, l'éradication de la variole est un succès considérable. L'homme a éliminé une maladie infectieuse parmi les plus redoutables.

Tout est en place pour ce qui devient le plus grand projet médical de tous les temps : l'éradication de la polio.

■ En marche vers l'éradication

1. La prochaine éradication : rougeole ou polio ?

La victoire sur la variole sitôt célébrée, on envisage immédiatement l'éradication suivante. Pourtant, certains, et non des moindres, alertent sur les difficultés. Le plus prudent sur le sujet n'est autre que le vainqueur de la variole lui-même : D. A. Henderson. Il souligne que le succès sur la variole a bénéficié de conditions très favorables pour ne pas dire de chance. De plus, les maladies candidates sont beaucoup plus difficiles à endiguer. En théorie, la maladie qui devrait être en tête de liste serait la rougeole. C'est le premier tueur d'enfants de moins de 5 ans et de loin. Pour D. A. Henderson, c'est juste impossible. Les États-Unis eux-mêmes ne sont pas parvenus à éliminer totalement ce fléau sur leur territoire, comment l'envisager pour des pays comme l'Inde ou des pays africains ?

Mais les tenants d'une éradication s'avèrent tenaces et convaincants : selon

LE SAVIEZ-VOUS ?

En cas de succès, la polio ne serait peut-être pas la deuxième maladie humaine à être éradiquée, après la variole en 1980. En effet, l'OMS est peut-être en voie d'éradiquer le pian (ou bétel, une tréponématose) dès 2020. Ce serait une revanche inattendue car une première tentative avait déjà eu lieu dans les années 1950, en même temps qu'une tentative d'éradication du paludisme. Les deux avaient été abandonnées en 1969 malgré une réduction de plus de 90 % des cas pour les deux maladies. Par ailleurs, une autre maladie a été officiellement déclarée éradiquée en 2011 : il s'agit de la Rinderpest ou peste bovine [11].

Plusieurs célébrités sont connues pour avoir été victimes de la polio : le chanteur Neil Young, la peintre Frida Kahlo, les actrices Mia Farrow et Ida Lupino, le metteur en scène Francis Ford Coppola, le savant atomiste Robert Oppenheimer et bien d'autres. Bien sûr, le plus célèbre reste le 32^e président des États-Unis, Franklin Delano Roosevelt, avec cependant un doute sur l'origine de sa paralysie. En effet, une revue récente [12], basée sur la symétrie des atteintes de ses membres inférieurs, évoquait plutôt un possible syndrome de Guillain-Barré.

eux, il faut faire fructifier l'héritage de la variole et l'expérience accumulée. Une éradication pourrait permettre de mobiliser attention et ressources pour la vaccination alors que le PEV est en panne. Elle aurait aussi le mérite de mettre sous tension un organisme aussi complexe et lent que l'Organisation mondiale de la santé (OMS). Enfin, la difficulté est un argument en soi : pour réussir la prochaine éradication, il faudra élever le niveau de façon importante mais les bénéfices seraient alors considérables.

La polio se trouve alors un champion : Ciro De Quadros. De Quadros est en charge des programmes d'immunisation à la *Pan American Health Organisation* (PAHO), le pendant de l'OMS pour les Amériques⁵. Il a été marqué par l'épisode brésilien, son pays d'origine, et par la puissance des journées de vaccination avec l'OPV. Il a été un artisan de l'éradication de la variole. C'est la bonne personne au bon moment. Il plaide et convainc. L'Initiative mondiale pour l'éradication de la polio⁶ ou GPEI est officiellement

lancée en 1988 lors de l'assemblée mondiale annuelle de la santé [13]. L'objectif de zéro polio est fixé pour l'an 2000 !

2. Le GPEI première période 1988-2000 : des débuts réussis

En 1988, les cas de polio sont estimés à 350 000 par an dans le monde, soit presque 1 000 par jour ! La stratégie est claire et solide [14] :

>>> Le vaccin utilisé est l'OPV seulement car il est abondant, peu cher et disponible dans beaucoup de pays par des producteurs nationaux. De plus, il permet un contrôle de la maladie au niveau intestinal, un facteur essentiel pour interrompre la transmission. C'est vu comme un élément de succès crucial.

>>> Il est utilisé en routine à raison de 5 doses la première année de vie.

>>> Une surveillance de cas, la plus performante possible, est mise en place. C'est une obsession permanente pendant

⁵ La PAHO est née avant l'OMS et a servi en quelque sorte de modèle pour cette organisation.

⁶ L'acronyme français serait Imep, mais il n'est jamais utilisé au profit de son alternative anglaise GPEI pour *Global Polio Eradication Initiative*.

tout le programme et un facteur clef de son succès.

>>> Le programme est complété par des campagnes de rattrapage : les journées nationales de vaccination pour tous les enfants de 0 à 5 ans (fig. 5).

Dès les premières années, le nombre de cas annuels chute de façon impressionnante. En 1995, la première région de l'OMS à se libérer de la polio est bien sûr la région PAHO, De Quadros oblige [15] ! Le dernier cas de paralysie liée au type 2 est identifié en 1999. Enfin, en 2000, la région *Western Pacific* (dont la Chine fait partie) est elle aussi libre de polio. Fin 2000, le nombre de cas passe sous les 2000. On touche au but, croit-on [16].

3. Le GPEI 2000-2010 : vents contraires

Malgré une première décennie réussie, le GPEI rencontre des difficultés à partir de l'année 2000 [17]. Une première alerte intervient sur l'île d'Hispaniola (Haïti et République dominicaine). Une curieuse épidémie se déclenche dans la zone PAHO ! Les cas ne sont pas très nombreux et vite contrôlés par des campagnes de riposte, le virus identifié est particulier : c'est un mutant dérivé de la souche vaccinale mais très différent des habituels révertants des cas de paralysies associées au vaccin polio. Le nombre de nucléotides modifiés est beaucoup plus important et dépasse 1 %. Ce nouveau mutant, baptisé du nom barbare de c-VDPV pour *circulating vaccine derived polio virus* [18], est appelé à jouer un rôle crucial mais pas tout de suite.

Cet épisode déclenche au sein de la communauté des virologues de la polio un débat passionné. Pour certains c'est un non-événement car lié à un mauvais taux de couverture : une fois la couverture rétablie, il n'y aura plus de problème. Pour d'autres, c'est une remise en cause fondamentale de la stratégie du GPEI : en effet, quand il faudra arrêter la vaccination après interruption de la circulation des virus sauvages, on créera exactement

les conditions pour l'apparition de ces mutants. L'avenir tranchera. On garde pour l'instant l'OPV comme outil unique pour l'éradication (fig. 6).

En attendant, le GPEI affronte des défis plus immédiats. Certaines régions n'arrivent pas à réduire le nombre de cas. Si on assiste à un reflux dans plusieurs

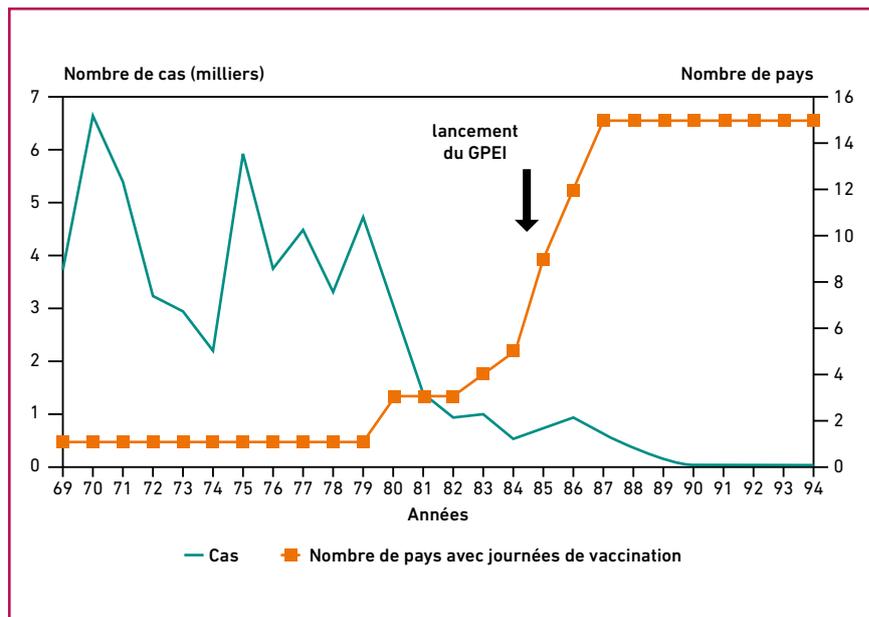


Fig. 5 : Incidence annuelle des cas de polio et nombre de pays pratiquant des journées de vaccination (d'après PAHO, *J Infect Dis*, 1997;175:S191).

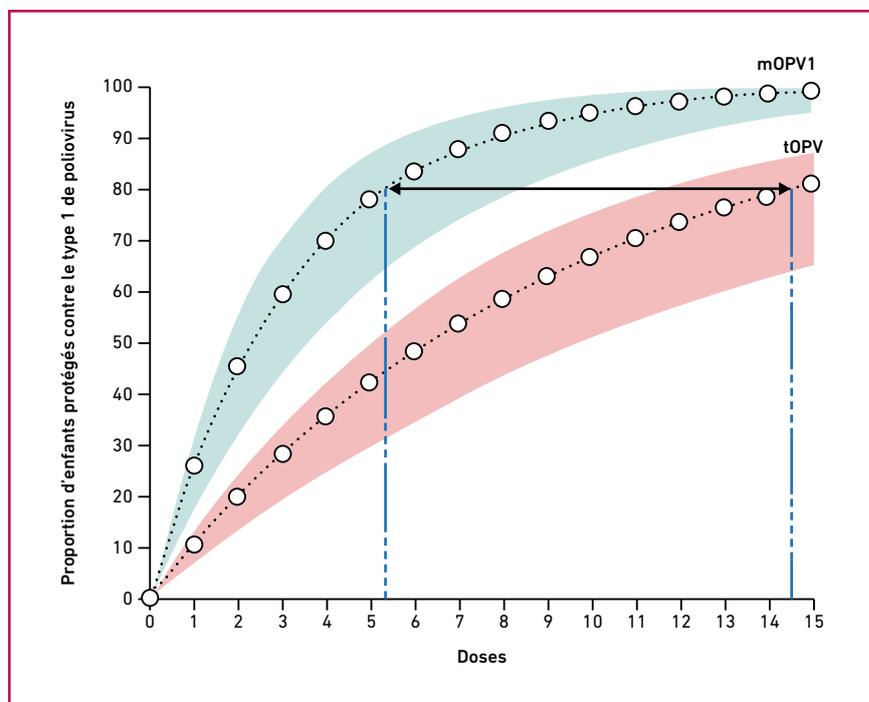


Fig. 6 : Proportion d'enfants protégés contre le type 1 de poliovirus (mOPV1/tOPV).

POINTS FORTS

- La poliomyélite est une maladie à transmission digestive et aérienne. La contamination aérienne était classiquement rencontrée plus fréquemment dans les pays développés, mais il faut sûrement y voir l'influence des infrastructures sanitaires et notamment du traitement des eaux, absent dans les pays pauvres.
- Les formes asymptomatiques sont les plus fréquentes et une paralysie ne survient que dans 1 cas sur 200 (0,5 %). Cela aurait pu devenir un avantage dans la perspective de l'éradication puisque qu'une couverture vaccinale de 70 % était en théorie suffisante pour interrompre la transmission. Dans les faits, il en faudra beaucoup plus dans les pays pauvres en raison d'une faible performance de l'OPV.
- En raison de sa diffusion très importante dans les populations, la polio est une maladie essentiellement pédiatrique (d'où le nom de paralysie infantile chez les Anglo-Saxons). Toutefois, des cas plus tardifs sont décrits, comme celui de Franklin Roosevelt peut en témoigner puisqu'il avait 39 ans quand il a été touché.

parties du monde, notamment en Europe (libre de polio en 2002) et dans presque tout le continent africain, certains foyers sont inquiétants : c'est le cas du Nigéria et du sous-continent indien (Inde, Pakistan et Afghanistan). Le GPEI a alors recours à l'utilisation répétées des campagnes d'OPV avec deux puis trois puis davantage encore de journées nationales d'immunisation. Les coûts du programme s'envolent. L'OMS demande alors à l'industrie du vaccin de fournir de nouveaux OPV, monovalents cette fois [19].

Ceux-ci s'avèrent plus efficaces pour le sérotype concerné (1 ou 3), mais le programme ne peut contrôler les deux en même temps. En effet la vaccination de routine, qui utilise toujours le vaccin trivalent, ne permet pas de contrôler le sérotype manquant. On voit ainsi ré-émerger des cas de type 3 avec l'utilisation de monovalent type 1, puis l'inverse avec l'utilisation d'un monovalent type 3 pour contrôler les types 3 justement. C'est l'échec pour les monovalents.

Nous sommes à la fin de la décennie et 2009 voit la première utilisation d'un

OPV bivalent 1-3 qui cumule les avantages des deux monovalents en matière d'efficacité en couvrant les deux souches en même temps [20]. La décennie s'achève avec un bilan mitigé. Malgré les progrès sur plusieurs fronts, il reste toujours 4 pays n'ayant jamais interrompu la circulation du virus sauvage : l'Afghanistan, le Pakistan, l'Inde et le Nigéria. Une nouvelle décennie s'annonce, avec le renfort du bivalent qui porte en lui beaucoup d'espoirs [21].

4. Le GPEI 2010-période actuelle : crises, révolution et "fin de partie"

2010 ouvre cependant la décennie de façon dramatique pour les acteurs de l'éradication. Deux épidémies majeures se déclarent : au Tadjikistan au premier semestre, en République démocratique du Congo au second avec des signaux très alarmants (des cas de paralysies nombreux, des morts et surtout chez des enfants plus âgés). C'est le signe non seulement d'une défaillance dans la performance du système et de la couverture vaccinale mais, tout aussi grave, cela montre que c'est une situation ancienne.

Ces deux crises signalent des défauts majeurs du programme puisque les couvertures sont défaillantes depuis longtemps dans des régions qui avaient réussi à se débarrasser de la polio. L'heure est à une remise en question. C'est ce que fait le directeur du programme, Bruce Aylward. Il demande la création d'un organisme d'audit du programme totalement séparé des partenaires habituels du GPEI : l'*Independent Monitoring Board* (IMB). Celui-ci se met au travail sans tarder et ses conclusions sont sans concession : inefficacité des campagnes, incapacité de certaines équipes, complaisance dans le recrutement, lourdeur et inertie dans les décisions et leur mise en place, absence de sentiment d'urgence, résistance à toute innovation, etc. La liste est longue et difficile pour une équipe qui s'est donnée sans compter. Les conclusions sont encore plus cruelles : le programme n'est pas sur les rails pour réussir et sûrement pas dans les délais qu'il s'est donné [22].

Bruce Aylward et ses équipes s'attèlent dès lors à la tâche : outre des changements d'organisation et d'équipe, la vitesse de réaction change du tout au tout. De nouvelles méthodes sont essayées, elles sont partagées et transposées à d'autres pays. 2010 et l'IMB servent d'électrochoc pour le programme qui trouve un nouvel élan.

Dans ce contexte difficile, une bonne nouvelle arrive dès 2011 : l'Inde a réussi l'impossible ! Le dernier cas est signalé en janvier 2011 et la période de mousson de haute transmission se passe sans nouveau cas. Le bivalent a réussi.

Si le nombre de cas de paralysies baisse continuellement dans les années qui suivent, ce n'est hélas pas suffisant. En effet, le GPEI améliore sans cesse la performance de ses campagnes et de sa surveillance, mais les difficultés se sont déplacées sur deux nouveaux fronts :

>>> Le premier est l'inattendu retour des c-VDPV. La disparition des cas dus au virus sauvage démasque les cas de

c-VDPV initialement découverts lors de l'épisode de l'an 2000 en République dominicaine et à Haïti. Ceux-ci, en grande majorité de type 2, sont assez rebelles et signent à coup sûr une couverture défailante. C'est sur cette décennie un enjeu majeur. Ces cas dépassent bientôt en nombre les cas sauvages.

>>> Le second, tout aussi inquiétant, est sécuritaire. Les seuls pays où sévit encore la polio sont ceux qui refusent la vaccination et sont en opposition frontale à l'empire états-uniens : l'Afghanistan et le Pakistan avec les Talibans, le nord Nigéria avec la secte Boko-Haram, la Syrie et la Somalie avec Daesh. Dans ces territoires, il y a une rupture de continuité des systèmes de santé qui empêche les vaccinations contre la polio.

Face à ces défis, le GPEI réagit une fois de plus sans tarder. La menace des c-VDPV est prise en compte : en 2013, le comité de l'OMS en charge des recommandations vaccinales instaure une dose d'IPV pour

tous les enfants du monde ! Cette initiative permet un mouvement très audacieux en avril 2016. Pendant ce mois, en deux semaines, le monde passe de l'utilisation du vaccin OPV trivalent au bivalent. Toute utilisation de la souche 2 est désormais bannie. Cette révolution s'opère initialement avec succès. Mais hélas, des cas de c-VDPV de type 2 sont depuis régulièrement identifiés, d'abord au Nigéria puis dans d'autres zones d'Afrique et du Moyen-Orient. Des campagnes de monovalent de type 2 sont alors mises en place mais tous les foyers à ce jour ne sont pas neutralisés. Entre temps, la couverture en IPV n'a progressé que lentement, en partie à cause d'une montée en puissance industrielle pour la production des vaccins plus délicate que prévue. Les deux derniers pays, la Mongolie et le Zimbabwe, l'ont introduit en mai 2019.

Cette décennie s'achève sur un constat quasi identique à celui de la précédente : des progrès importants mais toujours

insuffisants. En 2018, 33 cas de polio à virus sauvage 1 et plus de 100 cas de c-VDPV ont été répertoriés et ces chiffres seront très probablement plus élevés en 2019. De plus, plusieurs territoires en Afghanistan et au Pakistan sont hors d'atteinte des équipes vaccinales et donc sans solution (fig. 7).

■ Vers un monde sans polio ?

La décennie 2020 va commencer avec des défis considérables pour les équipes de l'éradication de la polio :

- comment juguler le problème des c-VDPV ?
- comment résoudre l'équation politique en Afghanistan et au Pakistan ?
- comment réunir les ressources financières indispensables à la conduite des opérations, alors que les donateurs commencent à s'épuiser devant les retards incessants du programme ?
- comment préparer un monde de demain où les enfants devront probablement

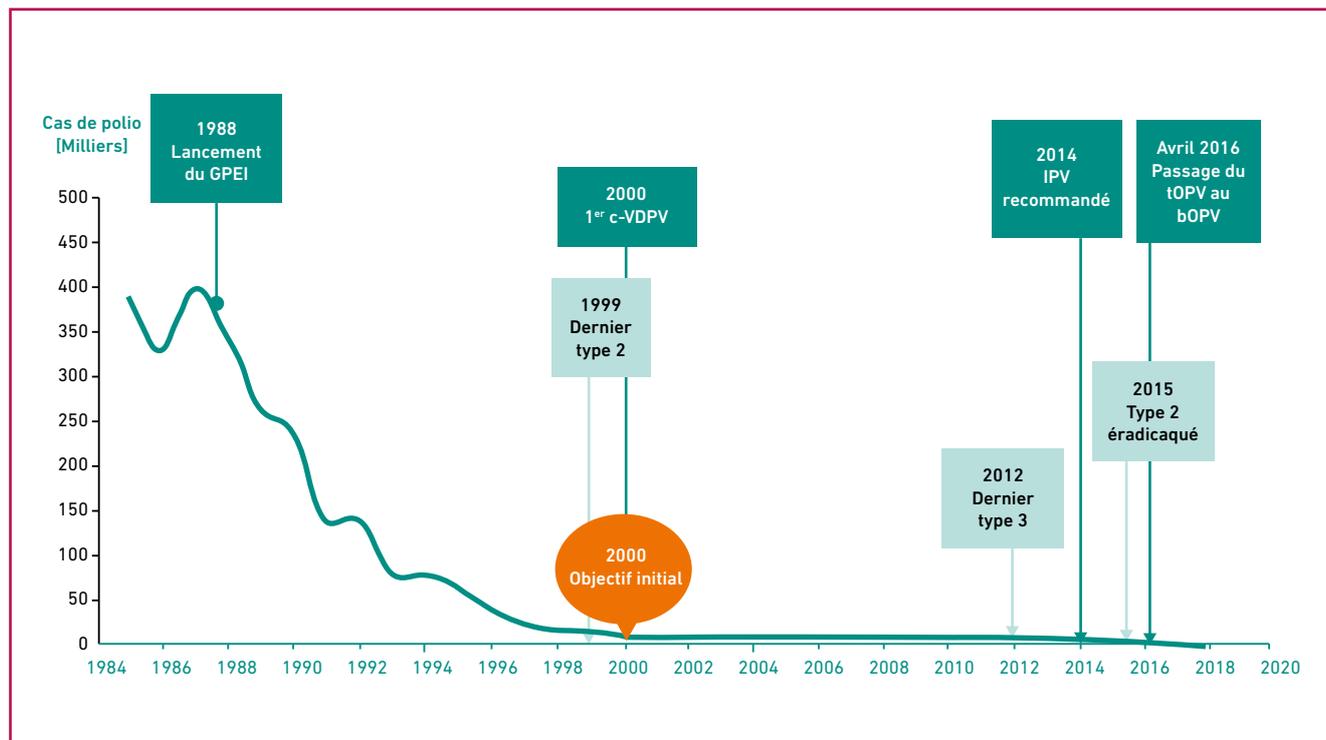


Fig. 7 : Une brève histoire de l'éradication de la polio.

tous recevoir plusieurs doses d'IPV, alors que les ressources actuelles peinent à n'en fournir qu'une seule ?

Car il faudra probablement continuer à vacciner pendant longtemps. Rappelons-nous ! E. Wimmer avait donné la recette pour refaire *de novo* un virus polio. Cette recette est désormais accessible pour toute équipe mal intentionnée.

L'histoire n'est donc pas terminée. Le plus grand projet médical humain n'est pas encore assuré d'être un succès mais il aura déjà réussi à sauver des millions d'enfants et à contribuer à des améliorations considérables des systèmes de santé les plus fragiles : c'était une des missions initiales et celle-ci est déjà réussie.

BIBLIOGRAPHIE

1. LANDSTEINER K, POPPER E. Mikroskopische preparate von einen menschlichen und zwei affenmunchenmarken. *Wien Klin Wochenschr*, 1908;21:1830.
2. BODIAN D, MORGAN IM, HOWE HA. Differentiation of types of poliomyelitis viruses. III. The grouping of fourteen strains into three basic immunological types. *Am J Hyg*, 1949;49:234-245.
3. SCHAFFER F, MORRE HF, SCHWERDT C. Base composition of the ribonucleic acids of the three types of polioviruses. *Virology*, 1960;10:530-537.
4. CELLO J, PAUL A, WIMMER E. Chemical synthesis of poliovirus cDNA: Generation of infectious virus in the absence of natural template. *Science*, 2002;297:1016-1018.
5. BRODIE M, PARK WH. Active immunization against poliomyelitis. *Am J Public Health*, 1936;26:119-125.
6. KOLMER JA. Vaccination against acute anterior poliomyelitis. *Am J Public Health*, 1936;26:126-135.
7. ENDERS JF, WELLER TH, ROBBINS FC. Cultivation of the Lansing strain of poliomyelitis virus in cultures of various embryonic tissues. *Science*, 1949;109:85-87.
8. FRANCIS T JR. Evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine field trial. Further studies of results determining the effectiveness of poliomyelitis vaccine (Salk) in preventing paralytic poliomyelitis. *JAMA*, 1955;158:1266-1270.
9. ZHDANOV VM, CHUMAKOV MP, SMORODINTSEV AA. Large scale practical trials and use of live poliovirus vaccine in the USSR. Proceedings of the second meeting on Live poliovirus vaccine, 1960.
10. NICHOLAS DD, KRATZER JH, OFOSU-AMAAH S *et al*. Is poliomyelitis a serious problem in developing countries? The Danfa experience. *Br Med J*, 1977;1:1009-1012.
11. VALLAT B. L'odyssée de l'éradication de la peste bovine. *OIE*, 2011;2:1-2.
12. Goldman AS, Schmalstieg EJ, Freeman DH Jr *et al*. What was the cause of Franklin Delano Roosevelt's paralytic illness? *J Med Biogr*, 2003;11:232-240.
13. WHA41.28. Global eradication of poliomyelitis by the year 2000.
14. WRIGHT PF, KIM-FARLEY RJ, DE QUADROS CA *et al*. Strategies for the global eradication of the poliomyelitis by the year 2000. *N Engl J Med*, 1991;325:1774-1779.
15. DE QUADROS CA, HERSH BS, OLIVÉ JM *et al*. Eradication of wild polio virus from the Americas: acute flaccid paralysis surveillance, 1988-1995. *J Infect Dis*, 1997;175:S37-S42.
16. WHO/polio/00.03. Global Polio Eradication Progress 1999.
17. WHO/polio/00.05. Global Polio Eradication Initiative, Strategic Plan 2001-2005.
18. KEW OM, SUTTER RW, DE GOURVILLE EM *et al*. Vaccine-derived polioviruses and the end game strategy for global polio eradication. *Annu Rev Microbiol*, 2005;59:587-635.
19. GRASSLY NC, WENGER J, DURRANI S *et al*. Protective efficacy of a monovalent oral type 1 poliovirus vaccine: a case control study. *Lancet*, 2007;369:1356-1362.
20. SUTTER RW, JOHN TJ, JAIN H *et al*. Immunogenicity of bivalent types 1 and 3 oral poliovirus vaccine: a randomized, double-blind, controlled trial. *Lancet*, 2010;376:1682-1688.
21. WHO/polio/11.02F. Global Polio Eradication Initiative, Rapport annuel 2010.
22. First meeting of the GPEI Independent Monitoring Board. *Wkly Epidemiol Rec*, 2011;86:102-104.

L'auteur a déclaré avoir été employé par Sanofi Pasteur.

Les oreillons



F. VIÉ LE SAGE
AFPA, Infovac.

■ Histoire des oreillons [1]

Dès l'Antiquité [2], vers 410 av. J.-C., Hippocrate décrit sur l'île de Thasos une affection passagère touchant des adolescents fréquentant les gymnases. Elle se manifeste comme un gonflement non suppuratif en avant de l'oreille, uni- ou bilatéral, avec ou sans fièvre, et qui est suivi, chez quelques-uns, d'une inflammation douloureuse d'un testicule. Cette remarquable description est longtemps restée inaperçue. De Galien jusqu'au XVIII^e siècle, les médecins confondent le plus souvent les oreillons avec d'autres tuméfactions latérales du cou, comme les écrouelles et d'autres adénites évoluant vers la suppuration [3].

Guillaume de Baillou est le premier à distinguer des épidémies d'oreillons à Paris au XVI^e siècle. En 1755, Richard Russel en reconnaît le caractère contagieux et, en 1790, Robert Hamilton en donne une description complète (avec

les complications, orchite et manifestations neurologiques) devant la *Royal Society of Edinburgh*. Ces descriptions sont précisées par de grands cliniciens français comme Armand Trousseau. L'origine virale est mise en évidence par des médecins américains en 1934 [3]. Il s'agit d'un virus enveloppé à ARN simple brin (rubulavirus de la famille des *Paramyxoviridae*).

Si la maladie est reconnue comme maladie contagieuse de l'enfance (pic historique entre 5 et 9 ans), elle doit son importance et sa notoriété à la médecine militaire car elle frappe les armées au moment de la mobilisation des recrues [4]. Les troupes confédérées déclarent ainsi près de 25 000 cas d'oreillons durant les deux premières années de la guerre de Sécession. Lors des deux guerres mondiales, les oreillons sont, après les infections sexuellement transmissibles, la maladie infectieuse la plus répandue chez les recrues de l'*U.S. Army* [5]. Même après 1970, à l'ère vaccinale, des épidémies d'oreillons surviennent en milieu militaire.

Depuis l'utilisation systématique du vaccin, en particulier associé à la rougeole (**fig. 1**), l'incidence globale s'est effondrée et le pic s'est déplacé vers le jeune adulte. D'après l'étude de séroprévalence de 2008-2010 [6], parmi les personnes âgées de 30 à 39 ans, 7,4 % étaient réceptives aux oreillons et elles étaient 4,9 % entre 40 et 49 ans. Le nombre de cas annuel en 2009 était estimé à 10 000 (18 cas/100 000). Le pic saisonnier se situe en hiver et au printemps.

■ La maladie [7-9]

L'incubation est en moyenne de 21 jours (12-25 jours). À partir d'un réservoir strictement humain, la transmission se fait *via* les gouttelettes de salive et, dans une moindre mesure, par les surfaces. La contagiosité commence 7 jours avant les premiers signes cliniques et se prolonge jusqu'à 9 jours après le début de la parotidite. L'immunité acquise est prolongée, probablement définitive (peu de données là-dessus).

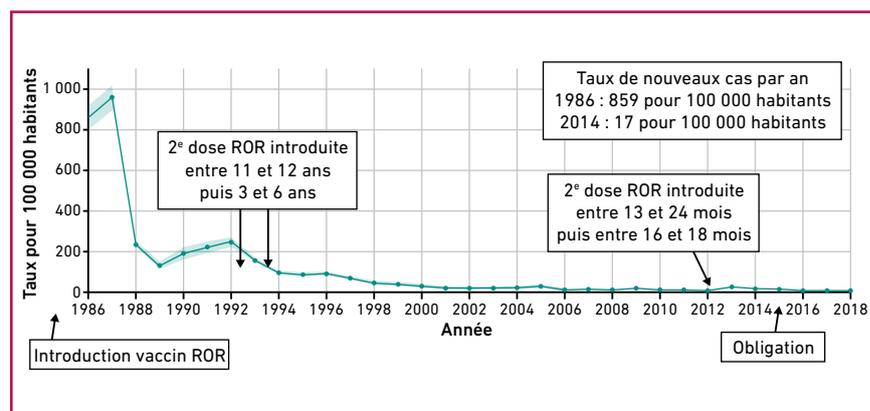


Fig. 1: Évolution du taux d'incidence de l'indicateur oreillons en France métropolitaine (d'après www.sentiweb.fr/france/fr/?page=maladies&mal=5).

La parotidite est le signe le plus fréquent et est généralement isolée. Elle est précédée d'une phase d'invasion associant fébricule à 38 °C, otalgie et gêne à la mastication. La palpation rétro-mandibulaire retrouve une sensibilité particulière (points de Rillet et Barthez : angle de la mâchoire, pointe de la mastoïde et articulation temporo-maxillaire). Au niveau de la cavité buccale, l'examen retrouve une turgescence de l'orifice du canal de Sténon (face interne de la joue, en regard de la 2^e molaire supérieure).

La tuméfaction parotidienne débute devant le lobe de l'oreille et s'étend en direction caudale et ventrale sur une période de 2-3 jours. Elle est douloureuse. L'angle mandibulaire est de plus en plus effacé par un gonflement diffus et de consistance molle (*fig. 2*). Cette tuméfaction est souvent d'abord unilatérale, mais elle se bilatéralise dans plus de 90 % des cas. D'autres glandes sont aussi parfois touchées (sialadénite touchant plusieurs glandes salivaires dans 10 % des cas, pancréatite dans 4 % des cas). L'évolution est simple dans la majorité des cas : la fièvre disparaît en 24-48 h, la tuméfaction parotidienne est maximum au 4^e-5^e jour puis s'efface sans séquelle en 8-10 jours (*fig. 3*).

Quelques diagnostics différentiels doivent être envisagés :

– parotidite bactérienne : unilatérale, très fébrile, avec pus à l'orifice du canal de



Fig. 2 : Parotidite.

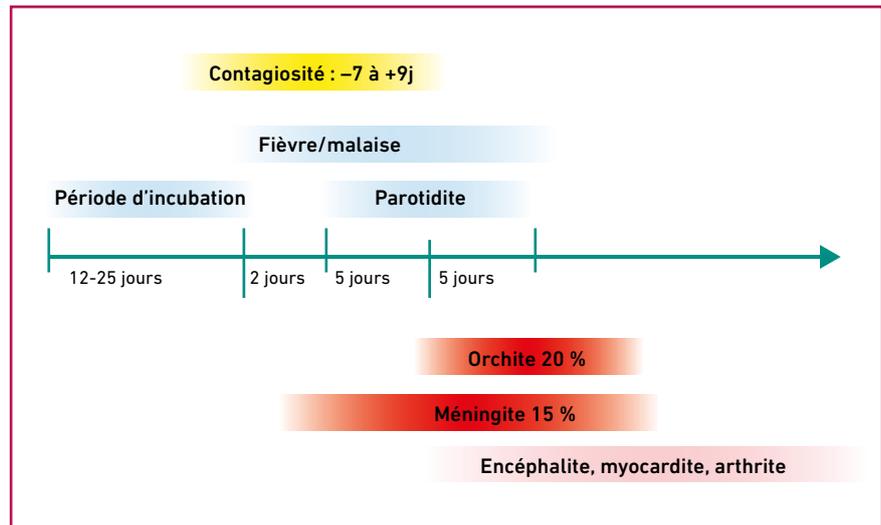


Fig. 3 : Évolution de la maladie (d'après [9]).

Sténon, gonflement dur et très douloureux ;

– lithiase salivaire : tuméfaction récidivante sans signe infectieux, lithiase visible radiologiquement ou après sialographie ;

– tumeur : biopsie devant une tuméfaction dure et persistante ;

– plus difficile à différencier, les parotidites dues à d'autres virus : Epstein-Barr, cytomégalovirus, influenzae, parainfluenzae, adénovirus et coxsackie.

■ Complications

Le virus ourlien a un tropisme glandulaire et neurologique.

1. Complications neurologiques

>>> Méningite lymphocytaire

Observée dans 15 % des cas d'oreillons, elle peut apparaître isolément (1 fois sur 2) ou succéder à la parotidite jusqu'à 3 semaines après celle-ci. Elle débute par une poussée très fébrile associée à des malaises, céphalées et vomissements. Le syndrome méningé est franc. La ponction lombaire retrouve un liquide clair, hypertendu, avec hypercytose variable (300 à 1 000 éléments

par mm³), la formule est panachée à prédominance lymphocytaire mais peut parfois être initialement à prédominance neutrophile. L'évolution est en règle générale bénigne. Historiquement principale cause de méningite de l'enfant, l'introduction de la vaccination ourlienne a permis aux entérovirus (coxsackie...) de supplanter le virus ourlien.

>>> Méningoencéphalite aiguë

Elle est rare (0,2 à 2,5/1 000), il s'agit le plus souvent d'une réaction post-infectieuse de bon pronostic.

>>> Atteinte des paires crâniennes

Elle survient en général au décours d'une méningite ou d'une méningoencéphalite :
– II : névrite optique ;
– VII : paralysie faciale ;
– VIII : la plus fréquente (5 %). Avant l'ère vaccinale, les oreillons étaient la principale cause de perte auditive chez l'enfant. Il s'agit d'une surdité de perception, le plus souvent unilatérale et rarement définitive.

>>> Autres complications plus rares : myélites, polyradiculonévrites (syndrome de Guillain-Barré).

2. Complications glandulaires

>>> Pancréatite

Après 8 à 10 jours d'évolution, une pancréatite peut survenir dans 5 à 7 % des cas et se traduit par l'apparition de douleurs abdominales intenses avec vomissements. L'amylasémie et la glycémie sont élevées. La guérison est la règle. Pas de lien retrouvé avec un éventuel diabète ultérieur.

>>> Orchite

C'est la complication la plus fréquente des oreillons. Elle touche 20 % des garçons après la puberté et est le plus souvent unilatérale. Elle survient habituellement 4-10 jours après le début de la parotidite. Elle est souvent brutale, d'abord très fébrile, accompagnée de douleurs abdominales et de vomissements, puis se limite en quelques heures aux douleurs testiculaires. Le scrotum est inflammatoire, le testicule volumineux, lisse, régulier et très douloureux. Cordon, déférent et épидидyme sont normaux. Dans 40 à 70 % des cas, l'orchite entraîne une atrophie testiculaire, mais il en résulte rarement une hypospermie permanente (plus fréquente cependant chez les jeunes adultes avec antécédents d'orchite ourlienne que dans un groupe contrôle [10, 11]).

3. Autres complications

>>> Thyroïdite

>>> Chez les femmes, une **ovarite** s'observe dans 5 % des cas, mais les répercussions sur la fertilité ne sont pas connues. Encore plus rarement : **mastite**.

>>> **Grossesse** : il existe une augmentation des avortements spontanés lors des 12 premières semaines. Une transmission materno-fœtale est possible avec atteinte placentaire. Le rôle tératogène n'est cependant pas démontré [12].

LE SAVIEZ-VOUS ?

>>> La souche Jeryl Lynn a été baptisée du nom de l'enfant Jeryl Lynn Hilleman, fille de Maurice Hilleman, âgée de 5 ans, chez laquelle le virus a été isolé.

Le 23 mars 1963, à 1 heure du matin, Jeryl réveille son père, Maurice Hilleman, avec la gorge irritée. Maurice Hilleman est microbiologiste, directeur du département virologie et biologie cellulaire chez Merck Research Laboratories. Il n'est pas médecin mais a à son chevet *The Merck Manual*, qu'il consulte.

Et là, il fait une chose que peut-être peu de pères feraient : il recouche sa fille, part à son laboratoire et va chercher un écouvillon et un flacon de milieu de culture. Il rentre, prélève la gorge de sa fille et retourne à son laboratoire, met en culture le prélèvement sur œufs embryonnés de poulet (il avait travaillé sur un vaccin grippal lors de la pandémie de 1957 avant d'intégrer Merck).

Après plusieurs passages, il prélève l'embryon d'un œuf embryonné de poulet incubé 12 jours, coupe la tête de l'embryon et met en culture les cellules... atténuations successives sur des cellules d'embryons de poulets.

Cette souche vaccinale a été mise sur le marché aux États-Unis en 1967. C'est la seule souche utilisée pour vacciner aux États-Unis et en Europe.

Et il a été dit que "Jeryl a guéri de son virus des oreillons mais le virus des oreillons n'a jamais guéri du fait d'avoir infecté Jeryl".

>>> En 2003, Philippe Reinert [13] a montré qu'en France, sur 20 ans, la vaccination contre les oreillons avait permis d'éviter 2 millions de méningites, 38 000 encéphalites, 650 surdités, 330 000 orchites, 90 000 atrophies testiculaires et 20 décès.

■ Diagnostic [8]

Si le diagnostic est le plus souvent basé sur la clinique, sa valeur prédictive positive est limitée en dehors des épisodes épidémiques. Le clinicien aura donc parfois recours au laboratoire : la NFS est peu spécifique, l'amylasémie est constamment augmentée. La RT-PCR (réaction de polymérisation en chaîne par transcriptase inverse) peut être proposée sur un prélèvement buccal au niveau du canal excréteur de la parotide après massage. Chez les personnes non vaccinées, elle reste positive jusqu'à environ 11 jours après le début de la parotidite tandis que, chez les personnes vaccinées, elle

reste souvent uniquement positive durant 1-3 jours après le début de la parotidite [14].

Le diagnostic sérologique est utile au cours de la phase ultérieure de la maladie. Les anticorps IgM sont détectables dans les 5 jours suivant le début des symptômes et ils restent positifs durant des semaines, voire des mois [15]. En cas d'IgM négatifs au cours des premiers jours de la maladie et de suspicion clinique persistante, la sérologie devrait être répétée après 5 à 7 jours. Chez les individus vaccinés, le diagnostic sérologique est difficile car l'élévation des IgM fait parfois totalement défaut ou s'observe uniquement plus tard.

■ Traitement [7, 8]

Il repose essentiellement sur l'isolement, les antalgiques et l'hygiène. Depuis les recommandations du Haut Conseil de la santé publique (HCSP) de 2012, l'éviction des collectivités est recommandée seulement les 9 premiers jours après le début de la parotidite, mais la "*fréquentation de la collectivité à la phase aiguë n'est pas souhaitable*" [16]. L'hygiène est basée sur les mesures anti-gouttelettes, le lavage de mains, le port d'un masque...

La vaccination n'est plus très efficace après contact et *a fortiori* lorsque la maladie a commencé. "*On considère habituellement que la vaccination post-exposition ne permet pas de prévenir efficacement les oreillons mais que, dans des situations épidémiques, cette vaccination peut permettre de mettre fin plus rapidement à l'épidémie. Quant aux immunoglobulines, elles sont considérées comme inefficaces. Ces affirmations reposent toutefois sur des études très limitées*" [17]. Une mise à jour des vaccins de l'entourage doit être recommandée.

■ Prévention et vaccination

Le premier vaccin des oreillons a été développé en URSS en 1949, avant la culture cellulaire, par A. Smorodintsev. Après l'ère de la culture, M. Takahashi a été le premier à développer un vaccin vivant atténué contre ce virus à partir de la souche virale Jeryl Lynn atténuée (1993). D'autres souches vaccinales (Urabe, Leningrad) ne sont aujourd'hui plus utilisées car plusieurs études ont montré un effet protecteur insuffisant et, avec Urabe M9, une fréquence accrue de méningites post-vaccinales [18, 19]. Le premier vaccin combiné avec la rougeole et la rubéole a été disponible en 1985.

En France, le vaccin oreillons n'est plus disponible que sous forme trivalente, associé à la rougeole et la rubéole. Il utilise maintenant les souches vac-

nales Jeryl Lynn et un dérivé, la souche RIT 4385. L'effet protecteur est estimé à 77 % après une dose et à 88 % après deux doses. Cela laisse entendre que la maladie peut également toucher les personnes vaccinées. Par ailleurs, l'effet protecteur du vaccin anti-ourlien est celui qui dure le moins longtemps parmi les trois composantes du vaccin combiné [20].

■ Recommandations générales [21]

En France, le vaccin a été mis sur le marché en 1983. Il a été intégré au calendrier vaccinal avec la vaccination triple rougeole-oreillons-rubéole en 1986 [22]. Il est obligatoire pour les enfants nés depuis 2018.

>>> Nourrissons : 2 doses de vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). La première dose est administrée à 12 mois, quel que soit le mode de garde. La seconde dose administrée entre 16 et 18 mois ne constitue pas un rappel, l'im-

POINTS FORTS

- Maladie historiquement de l'enfance qui a disparu en tant qu'épidémie permanente grâce à la vaccination. Elle survient maintenant par foyer plutôt chez les jeunes adultes, les militaires, les sportifs et les étudiants.
- Maladie le plus souvent bénigne mais qui peut être grevée de complications neurologiques (méningite voire méningoencéphalite virale, atteinte des paires crâniennes, surtout la VIII^e) et glandulaires (pancréatite et orchite surtout).
- Le vaccin est efficace à 77 % après une dose et 88 % après deux doses. Sa durée d'action est la moins bonne des trois valences du vaccin ROR, seul disponible en France. Cela pourrait être compensé par la protection collective qu'offrirait une couverture vaccinale supérieure à 90 % avec deux doses (80 % en 2016). L'extension des obligations vaccinales au vaccin ROR pour les nourrissons nés depuis 2018 devrait permettre d'améliorer celle-ci.

munité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas répondu, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première injection.

>>> Les personnes nées depuis 1980 devraient avoir reçu au total deux doses de vaccin trivalent, en respectant un délai minimal de 1 mois entre les deux doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies. Les personnes qui ont développé l'une des trois maladies contre lesquelles protège le vaccin ne sont habituellement pas protégées contre les deux autres et administrer un vaccin vivant atténué à une personne déjà immunisée ne présente aucun inconvénient du fait de l'inactivation du virus vaccinal par les anticorps préexistants.

La vaccination contre la rougeole, les oreillons et la rubéole est contre-indiquée pendant la grossesse. Cependant, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne doit pas être un motif d'interruption de grossesse.

La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

En situation de cas groupés d'oreillons en collectivité (école, université, internat, caserne, club sportif...), il est recommandé :

- la mise à jour du statut vaccinal pour atteindre deux doses de vaccin trivalent ROR ;
- de proposer systématiquement une troisième dose de vaccin trivalent ROR aux personnes en ayant déjà reçu deux auparavant et dont la seconde a été administrée depuis plus de 10 ans.

>>> Effets indésirables [23]

Le vaccin ROR, vaccin vivant, est particulièrement bien toléré. La composante rougeole peut donner une "rougeolette" vaccinale, 7 à 12 jours après la vaccination. Une baisse des plaquettes, type purpura thrombopénique idiopathique, peut exceptionnellement survenir (1 cas sur 30 000 alors que les maladies "naturelles" rougeole et rubéole donnent la même chose 1 fois sur 1 000). L'évolution est bénigne.

Tout lien entre vaccin ROR et autisme, maladies auto-immune ou maladies inflammatoires a pu être éliminé [24].

Discussion : nouvelles épidémies, 3^e dose ? [20]

Depuis 2000, un certain nombre d'épidémies (États-Unis, Europe, Asie, Australie) ont fait évoquer l'hypothèse d'une décroissance de l'immunité après vaccination [25]. Sur le plan sérologique, une nette diminution des titres d'anticorps neutralisants est constatée 10 ans après l'administration d'une deuxième dose de vaccin ROR [26] et cette constatation se confirme également sur le plan épidémiologique

durant l'adolescence [27]. L'efficacité vaccinale spécifique à l'âge tombe sous le seuil d'immunité grégaire (couverture vaccinale nécessaire) de 90 %. Les épidémies atteignent d'autant plus facilement les sujets qu'ils ont été vaccinés anciennement [28].

Durant une épidémie d'oreillons survenue chez 259 personnes dans une université, une 3^e dose de vaccin ROR a été testée pour combattre l'épidémie. Grâce à cette 3^e dose de vaccin, le risque de contamination a pu être diminué de 60 % déjà après 7 jours et même de 78 % après 28 jours [29]. Les données actuellement disponibles ne permettent cependant pas de tirer de conclusions quant à l'efficacité vaccinale gagnée avec une 3^e dose en cas de vaccination non ciblée.

Un autre facteur évoqué est que ces épidémies étaient principalement causées par le génotype G, souche virale contre laquelle les souches vaccinales atteignent des titres d'anticorps neutralisants moins élevés [24].

Conclusion

Grâce à la vaccination, depuis 1983, les oreillons ont disparu en France en tant qu'endémie permanente. Une résurgence de foyers épidémiques chez de jeunes adultes est cependant réapparue depuis 2000 dans la plupart des pays développés ayant pourtant une couverture vaccinale correcte, mais souvent inférieure aux 90 % souhaitables. Une baisse de la couverture vaccinale du vaccin trivalent aggraverait cette situation. D'autres facteurs interviennent : baisse de l'immunité post-vaccinale avec le temps, génotype G.

Pour faire face à cette situation ainsi qu'à celle de la résurgence de la rougeole, la France a récemment rendu le vaccin ROR obligatoire et recommandé une 3^e dose en situation de cas groupés d'oreillons.

BIBLIOGRAPHIE

1. fr.wikipedia.org/wiki/Oreillons
2. Hippocrate et Émile Littré. *Œuvres complètes d'Hippocrate*. Paris : J.-B. Baillière, 1839. Épidémies I, 1, p. 601-605.
3. ROUDINESCO A. Oreillons (fascicule 8054). *Encyclopédie médico-chirurgicale maladies infectieuses*, 1935:1 et 16-17.
4. PLOTKIN SA. *Vaccines*. Saunders Elsevier, 2008:435.
5. KIM-FARLEY RJ. Mumps. In: Kiple KF. *The Cambridge World History of Human Disease*. Cambridge University Press, 1991:888-889.
6. LÉPOUTRE A, ANTONA D, FONTENEAU L et al. Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010. *Bull Epidemiol Hebd*, 2013;526-534.
7. HVID A, RUBIN S, MÜHLEMANN K. Mumps. *Lancet*, 2008;371:932-944.
8. BOURRILLON A. Oreillons. *EMC – Pédiatrie/Maladies infectieuses*, 2012;7:1-3.
9. JENT P, BERGER C, STREIT S et al. Les oreillons : de l'histoire ancienne ? *Forum Med Suisses*, 2018;18:832-835.
10. DEJUCQN, JEGOU B. Viruses in the mammalian male genital tract and their effects on the reproductive system. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2001;65:208231.
11. WERNER CA. Mumps orchitis and testicular atrophy; a factor in male sterility. *Ann Intern Med*, 1950;32:1075-1086.
12. ORNOY A, TENENBAUM A. Pregnancy outcome following infections by coxsackie, echoviruses, mumps, hepatitis, polio and encephalitis viruses. *Reprod Toxicol*, 2006;21:446-457.
13. REINERT P, SOUBEYRAND B, GAUCHOUX R. Évaluation de 35 années de vaccination rougeole-oreillons-rubéole en France. *Arch Pédiat*, 2003;10:948-954.
14. Prevention CfDCA. Chapter 9: Mumps. *Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases*, 2008.
15. BENITO RJ, LARRAD L, LASIERRA MP et al. Persistence of specific IgM antibodies after natural mumps infection. *J Infect Dis*, 1987;155:156-157.
16. Haut Conseil de la santé publique. Survenue de maladies infectieuses dans une collectivité. Conduite à tenir. 2012. www.hcsp.fr/Explore.cgi/avis-rapportsdomaine?clefr=306
17. Haut Conseil de la santé publique. Guide pour l'immunisation en post-exposition : vaccination et immuno-

- globulines.2016. www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548
18. SCHLEGEL M, OSTERWALDER JJ, GALEAZZI RL *et al.* Comparative efficacy of three mumps vaccines during disease outbreak in Eastern Switzerland: cohort study. *BMJ*, 1999;319:352.
 19. www.who.int/vaccine_safety/committee/topics/mumps/questions_answers/fr/
 20. MARIN M, MARLOW M, MOORE KL *et al.* Recommendation of the advisory committee on immunization practices for use of a third dose of mumps virus-containing vaccine in persons at increased risk for mumps during an outbreak. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*, 2018;67:33-38.
 21. Calendrier vaccinal français 2019 : solidarites-sante.gouv.fr/prevention-en-sante/preserver-sa-sante/vaccination/calendrier-vaccinal
 22. www.chu-montpellier.fr/fr/vaccination/histoire-des-epidemie-set-de-la-vaccination/les-oreillons/
 23. www.infovac.fr/vaccins/effets-secondaires/vaccin-ror
 24. professionnels.vaccination-info-service.fr/Aspects-sociologiques/Controverses/Autisme
 25. DAYAN GH, QUINLISK MP, PARKER AA *et al.* Recent resurgence of mumps in the United States. *New Eng J Med*, 2008;358:1580-1589.
 26. RUBIN SA, QI L, AUDET SA *et al.* Antibody induced by immunization with the Jeryl Lynn mumps vaccine strain effectively neutralizes a heterologous wild-type mumps virus associated with a large outbreak. *J Infect Dis*, 2008;198:508-515.
 27. COHEN C, WHITE JM, SAVAGE EJ *et al.* Vaccine effectiveness estimates, 2004-2005 mumps outbreak, England. *Emerg Infect Dis*, 2007;13:12-17.
 28. JENT P, OLAH A, SOMMERSTEIN R. Third Dose of MMR vaccine for mumps control. *New Eng J Med*, 2017;377:2402.
 29. CARDEMIL CV, DAHL RM, JAMES L *et al.* Effectiveness of a Third Dose of MMR vaccine for mumps outbreak control. *New Eng J Med*, 2017;377:947-956.
 30. HE J, JIA P, ZHENG M *et al.* Acupuncture for mumps in children. *Cochrane Database Sys Rev*, 2015:CD008400.

L'auteur a déclaré que ses liens d'intérêts sont disponibles sur : www.transparence.sante.gouv.fr

La rubéole



C. WEIL-OLIVIER
Professeur Honoraire de Pédiatrie,
Université Paris 7.

■ Agent pathogène [1-3]

Hiro et Tasaka ont démontré la nature virale de la rubéole en 1938. Le virus a été cultivé avec succès sur culture tissulaire en 1962 par différents groupes américains à Boston et à Washington. Le virus de la rubéole appartient au genre des *Rubivirus* et à la famille des *Togaviridae*. Son génome, constitué d'ARN simple brin de polarité positive, code 2 protéines non structurales et 3 protéines de structure. Il est enfermé dans une capsidie lipidique icosaédrique.

En 2005, selon la nomenclature systématique adoptée pour les génotypes des virus rubéoleux sauvages, ceux-ci sont divisés en 2 groupes phylogénétiques majeurs, le clade 1 et le clade 2, ayant une différence de 8 à 10 % au niveau des nucléotides. Actuellement, 3 génotypes (1E, 1G, 2B) parmi les 13 reconnus ont une large distribution géographique. Le séquençage du gène E1 du virus de la

rubéole a identifié 2 génotypes : le génotype I prédomine dans les Amériques, l'Europe, la Russie et le Japon ; le génotype II est limité à l'Asie et l'Europe. Néanmoins, un seul sérotype viral est reconnu car les 2 génotypes sont très proches antigéniquement. Les autres génotypes sont sporadiques ou plus localisés géographiquement.

Les humains sont le réservoir naturel et unique du virus de la rubéole.

■ Transmission [4]

Le virus est disséminé dans des gouttelettes respiratoires transportées par l'air à l'occasion d'éternuements ou de toux. La contagiosité la plus forte coïncide avec l'apparition de l'éruption. Néanmoins, elle est observée jusqu'à une semaine avant son apparition et jusqu'à une semaine voire 14 jours après le début de celle-ci. Les enfants nés avec un syndrome de rubéole congénitale (SRC) peuvent transmettre le virus à d'autres pendant plus d'un an.

Le taux de reproduction (R0) pour la rubéole est estimé à 3 à 8 dans les pays européens [5] et atteint 12 dans les pays de bas revenus surpeuplés [3].

■ Pathogénie [3]

>>> **Au cours de la rubéole post-natale,** le virus infecte d'abord l'épithélium du nasopharynx où il peut rester jusqu'à 24 jours après l'exposition initiale. Le virus diffuse aux ganglions lymphatiques régionaux pour une réplication virale locale durant 7 à 9 jours. Elle est suivie d'une virémie qui, comme la

virurie, a un pic entre le 10^e et le 17^e jour suivant l'infection.

Des IgM virus-spécifiques sont détectées quelques jours après l'apparition de l'éruption pour disparaître graduellement : elles deviennent indétectables 8 semaines après. Les IgG virus-spécifiques commencent à être détectées environ 2 semaines après l'infection et persistent typiquement à vie. La réponse immunitaire cellulaire se développe rapidement et persiste à vie aussi.

>>> **Pendant la vie intra-utérine** [6], l'infection transplacentaire du fœtus survient pendant la virémie maternelle accompagnant son infection. L'infection est le plus souvent primaire, bien qu'elle ait été décrite aussi au cours de réinfections. Malgré l'incidence inconnue de la réinfection, il semble alors que le risque de syndrome de malformation congénitale soit inférieur à 5 %.

Le risque de transmission fœtale et donc le risque de survenue de malformations congénitales évoluent avec la période de la grossesse. Le risque d'infection fœtale est particulièrement élevé (environ 90 %) durant le premier trimestre de la grossesse (avant 11 semaines d'aménorrhée [SA]), puis décroît jusqu'à 25 % entre la 23^e et la 26^e SA, et devient ensuite quasi nul. Il réaugmente en fin de grossesse, près du terme. Après infection maternelle, les anomalies congénitales ont été rapportées chez 85 % (70 à 100 %) des nouveau-nés dans les 8 premières SA, 52 % au cours des 9-12^e SA, 16 % pendant les 13-20^e SA et aucune après la 20^e SA.

Après passage transplacentaire, le virus dissémine dans le fœtus en infectant

de façon persistante une très grande variété de cellules. La tératogénicité du virus repose sur plusieurs facteurs : apoptose cellulaire induite par le virus, inhibition de la division cellulaire et trouble de diverses voies de signalisation qui contribuent à la prolifération et à la survie cellulaires. Il est aussi décrit une angiopathie à la fois placentaire et embryonnaire par insuffisance vasculaire.

Un transfert transplacentaire d'IgG virus-spécifiques survient au cours de la deuxième moitié de la grossesse, complété par la production fœtale d'immunoglobulines en fin de grossesse. Avec le temps, ces IgG diminueront, voire seront indétectables chez les nourrissons infectés pendant la vie intra-utérine. Les IgM virus-spécifiques sont présentes chez les nouveau-nés infectés, elles peuvent être détectables pendant la première année de vie, voire plus. Les réponses immunes cellulaires sont moins robustes chez les nourrissons infectés pendant la vie intra-utérine que dans l'infection post-natale, pouvant aller jusqu'à la suppression de la fonction cellulaire immune.

■ Maladie [2, 7, 8]

En population générale, la rubéole (encore appelée *German Measles*) est une infection virale aiguë commune de l'enfance, sans expression clinique dans 20 à 50 % des cas. Elle est en règle générale bénigne. Le virus se propage dans l'organisme en 5 à 7 jours et les symptômes apparaissent en général 2 à 3 semaines après l'exposition. L'infectiosité atteint son maximum 1 à 5 jours après l'apparition de l'éruption cutanée. Les enfants âgés de moins d'un an sont les plus vulnérables à l'infection compte tenu de la décroissance rapide des anticorps maternels [5].

Chez l'enfant, la maladie se manifeste par une éruption cutanée, une légère fièvre (< 39 °C), des nausées et une conjoncti-

vite modérée. L'éruption cutanée, faite de taches rosées et qui survient dans 50 à 80 % des cas, débute généralement sur la face et le cou avant de s'étendre au reste du corps et dure 1 à 3 jours. Le signe clinique le plus caractéristique de la maladie est l'augmentation du volume des ganglions lymphatiques derrière les oreilles et dans le cou.

Les adultes infectés – généralement des femmes – présentent parfois une arthrite et des douleurs articulaires, en général pendant 3 à 10 jours. Les complications sont rares (atteinte articulaire, thrombopénie, atteinte neurologique) et concernent le plus souvent les adultes. La mortalité est quasi nulle.

Chez les femmes enceintes, le risque principal d'une primo-infection rubéoleuse repose sur la transmission du virus au fœtus par passage transplacentaire. L'atteinte fœtale s'exprime par le syndrome de rubéole congénitale. Cet ensemble malformatif a été décrit en 1941 par Gregg, puis mieux compris lors de la grande épidémie de 1964 aux États-Unis (voir Le saviez-vous?).

Avant l'introduction du vaccin, jusqu'à 4 enfants pour 1 000 naissances vivantes présentaient ce syndrome. Les séquelles à vie et leurs conséquences personnelles et familiales constituent alors une charge émotionnelle et sociale ainsi que des coûts financiers.

Le virus de la rubéole atteint ainsi de nombreux organes en cours de formation pendant l'embryogenèse, source de malformations graves isolées ou diversement associées. Sont le plus souvent concernés le système nerveux central (microcéphalie, retard mental, lésions cérébrales), l'œil (cataracte, chorioretinite, glaucome), l'oreille (surdité), l'appareil cardio-vasculaire (canal artériel, sténose de l'artère pulmonaire, communication intraventriculaire). Quand la primo-infection survient au cours du 2^e ou 3^e trimestre de la grossesse, un retard de croissance intra-utérin est

possible, pouvant être associé à une maladie du nouveau-né comportant hépato-splénomégalie, purpura thrombopénique, anémie hémolytique, bandes claires métaphysaires osseuses et, parfois, encéphalite ou pneumonie.

■ Épidémiologie

Pendant l'ère prévaccinale, les épidémies survenaient tous les 5-9 ans (avec de grandes variations possibles) et concernaient alors surtout les enfants entre 5 et 9 ans. Elles prédominaient à la fin de l'hiver ou au début du printemps dans les zones tempérées [1, 2].

1. En France

Le suivi épidémiologique est assuré chaque année depuis 1976 (réseau Rénarub, suivi par le Réseau national de santé publique, devenu l'Institut de veille sanitaire). Les données proviennent des laboratoires d'analyses de biologie médicale et sont basées sur la recherche des IgM spécifiques de la rubéole. Il existe un centre de référence à Caen (www.chu-caen.fr/cnrrougeole.html) couplant la surveillance avec celle de la rougeole (et d'autres virus respiratoires). Dans un souci de réponse aux recommandations de la région OMS Europe (Organisation mondiale de la santé) et au plan d'élimination de la rubéole congénitale, une **déclaration obligatoire (DO) a été mise en place le 07 mai 2018**, modifiée par l'arrêté du 22 août 2018, toujours en vigueur à fin décembre 2019 [9].

Les **figures 1, 2 et 3** illustrent l'épidémiologie récente en France. Le nombre absolu annuel des infections rubéoliques maternelles est passé de 29,5 cas (moyenne) entre 1976 et 1984 à 15,4 cas entre 1985 et 1988, puis à 4,6 cas de 1989 à 1992. On notait encore la recrudescence périodique des infections rubéoleuses durant la grossesse et des SRC jusqu'en 2000, concomitante d'épidémies (années 1993-1994 et 1997 : système de

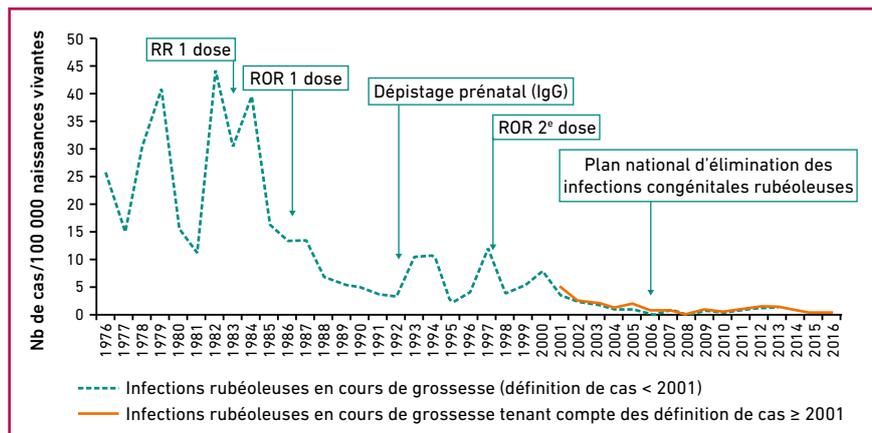


Fig. 1 : Évolution du ratio des infections rubéoleuses chez les femmes enceintes sur naissances vivantes en France métropolitaine, 1976-2016. ROR: vaccin trivalent rougeole-rubéole-oreillons. Source: Santé publique France.

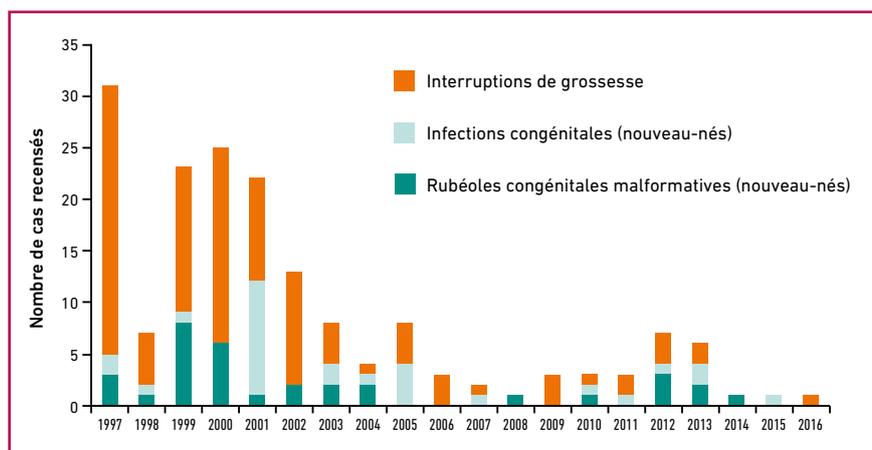


Fig. 2 : Évolution du nombre d’infections maternelles ayant donné lieu à des interruptions de grossesse ou à la naissance d’enfants atteints de rubéoles congénitales malformatives, 1997-2016. Source: Santé publique France.

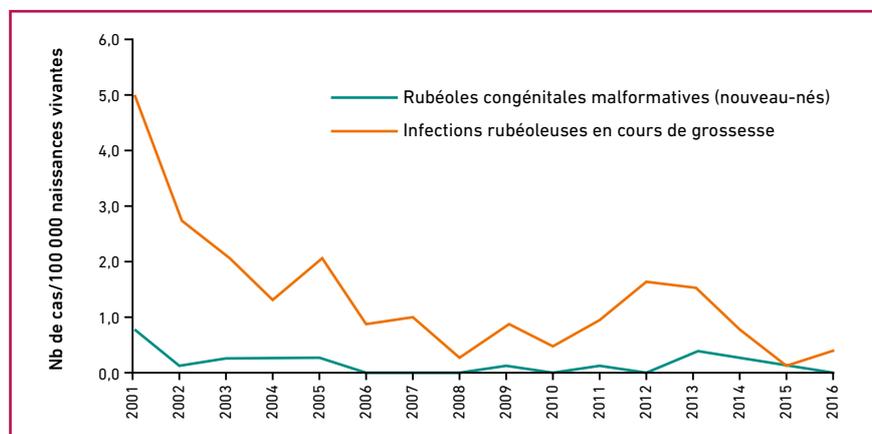


Fig. 3 : Évolution du ratio infections rubéoleuses chez les femmes enceintes et syndromes de rubéole congénitale malformative sur naissances vivantes en France métropolitaine, 2001-2016. Source: Santé publique France.

surveillance des armées françaises). À partir des années 2000, le nombre d’infections rubéoleuses diagnostiquées et recensées durant la grossesse est en baisse.

Les données les plus récentes sont publiées par Santé publique France [10]. Depuis 2006, leur nombre moyen annuel se compte le plus souvent en chiffres inférieurs à 10 cas par an (taux annuel d’incidence inférieur à 5 cas pour 100 000 naissances vivantes): 5 cas entre 2007 et 2011, 13 et 12 cas en 2012 et 2013, 6, 1 et 3 cas de 2014 à 2016 respectivement, avec un ratio “nombre d’infections maternelles/nombre de naissances vivantes” de 0,77, 0,13 et 0,40/100 000 respectivement. Pour Santé publique France, ces résultats témoignent d’une persistance de la circulation du virus à un niveau faible mais non conforme à l’objectif d’élimination de la rubéole fixé à 2015 au niveau européen (bureau régional OMS), source de résurgences de bouffées épidémiques, notamment dans certains groupes de femmes non immunes qui n’ont pas accès à la vaccination de rattrapage.

Le nombre annuel de rubéoles congénitales est inférieur à 3 en France. Enfin, le nombre annuel d’interruptions médicales de grossesse liées à une infection au cours de la grossesse était compris entre 10 et 20 à la fin des années 1990 et au début des années 2000, et il est inférieur à 5 entre 2003 et 2008.

Les études françaises de séroprévalence, indispensables, évaluent le degré de susceptibilité à une maladie de certaines cohortes de population. En 2013, la population des personnes non protégées (“susceptibles”, c’est-à-dire avec un résultat sérologique négatif) vis-à-vis de la rougeole et de la rubéole a été estimée dans la population des jeunes adultes (chez les donneurs de sang âgés de 18 à 32 ans) dans une nouvelle enquête de séroprévalence (collaboration entre Santé publique France, l’Établissement français du sang et le Centre

national de référence de la rougeole et de la rubéole) [11]. Le choix de cette tranche d'âge repose sur la recommandation de rattrapage vaccinal en France métropolitaine et dans les départements ultra-marins (Guadeloupe, Martinique et Réunion) dans cette population. Pour la rubéole, la proportion de séronégatifs est retrouvée sensiblement identique entre les deux enquêtes (2010 et 2013) de l'ordre de 5,4 %, et en métropole de 3,1 % chez les femmes mais de 7,8 % chez les hommes. Ce dernier taux, associé à l'hétérogénéité des niveaux de couverture vaccinale en France selon les départements, pourrait favoriser l'éclatement de foyers localisés de circulation virale. Enfin, une sous-estimation du nombre réel des infections maternelles est possible au sein du réseau Rénarub, essentiellement liée au caractère clinique fréquemment asymptomatique ou atypique entraînant un défaut de diagnostic chez la femme enceinte. Un suivi ultérieur prévu de l'immunité de la population des jeunes adultes vis-à-vis de la rougeole et de la rubéole, avec la reconduction d'enquêtes transversales similaires, permettra de quantifier les progrès vers l'élimination.

Par comparaison, en Géorgie (États-Unis), une vaste étude nationale a porté fin 2015 sur les adultes âgés de 18 à 50 ans prélevés pour sérologie de dépistage des hépatites B et C. Leur susceptibilité à la rubéole était globalement de 8,6 % et, par tranche d'âge, de 15,3 % chez les 25-29 ans, de 11,6 % chez les 18-24 ans, de 10,2 % chez les 30-34 ans et devenait inférieure à 5 % chez les personnes âgées de plus de 35 ans [12]. En Italie, deux régions (Toscane, Apulie) ont déterminé la susceptibilité à la rubéole de 2500 femmes en âge de procréer ou enceintes âgées de 15 à 45 ans. Globalement, la prévalence des IgG anti-rubéole était de 88,6 % en Toscane et 84,3 % en Apulie. La prévalence la plus faible (77,8 %) était observée chez les femmes âgées de 26-35 ans en Apulie. Seules 62,7 % des femmes

enceintes âgées de 26 à 35 ans avaient des IgG contre la rubéole [13]. De même, une étude norvégienne réalisée chez 495 conscrits ayant reçu deux doses dans l'enfance montrait un taux de séropositivité de 84,6 % (taux > 10 UI/mL) et de 99 % dans la zone équivoque (> 5 et < 9,99 UI/mL) [14].

L'ensemble des résultats de séroprévalence est à analyser dans le contexte de chaque pays considéré, en fonction de la stratégie vaccinale adoptée dans le temps et des taux de couverture vaccinale obtenus pour une et deux doses de vaccin contenant la valence rubéole.

2. Données européennes (ECDC, OMS Europe)

Le dernier rapport bisannuel publié date d'octobre 2017 sur le site de l'ECDC (Centre européen de prévention et de contrôle des maladies) [15]. Les **figures 4, 5 et 6** reflètent les données les plus récentes (octobre 2017) publiées par l'ECDC. Un total de 28 pays membres (EU/EEA) ont rapporté 819 cas de rubéole entre le 1^{er} juillet 2016 et le 30 juin 2017 au système TESSy, dont 26/28 régulièrement sur l'année. Le taux

de notification était inférieur à un cas par million de population dans 26 des 28 pays et 17 des 26 pays n'ont rapporté aucun cas. 2 pays avec un taux de notification supérieur à un cas par million de population atteignaient 16,65 (Pologne : 632 cas observés surtout chez les 1-4 ans et 5-9 ans, dont 9 seulement confirmés au laboratoire) et 3,11 (Autriche) cas par million de population.

La surveillance européenne des bouffées épidémiques, sous couvert de l'ECDC, est mensuelle. Aucune n'est survenue dans les derniers 6 mois.

Parmi les 53 pays constituant la région OMS Europe (données OMS), en juin 2017, 33 pays (dont 22 en zone EU/EEA) ont déclaré avoir atteint l'objectif d'élimination de la rubéole (sur les données 2016). De plus, une interruption de la transmission endémique de moins de 36 mois est dite acquise pour 4 pays (dont 2 en zone EU/EEA), signifiant leur probabilité prochaine d'atteindre l'élimination.

En 2018, 850 cas étaient rapportés dans 22 pays parmi les 49/53 rapportant leurs données, dont 9 % de cas importés. Les

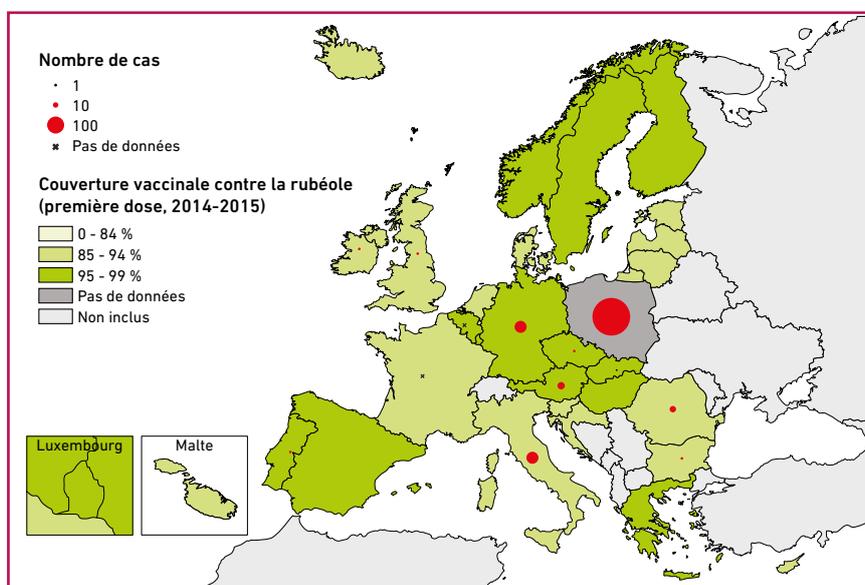


Fig. 4 : Nombre de cas de rubéole par pays et par taux de couverture vaccinale (première dose), 1^{er} septembre 2016-31 août 2017, pays de l'EU/EEA.

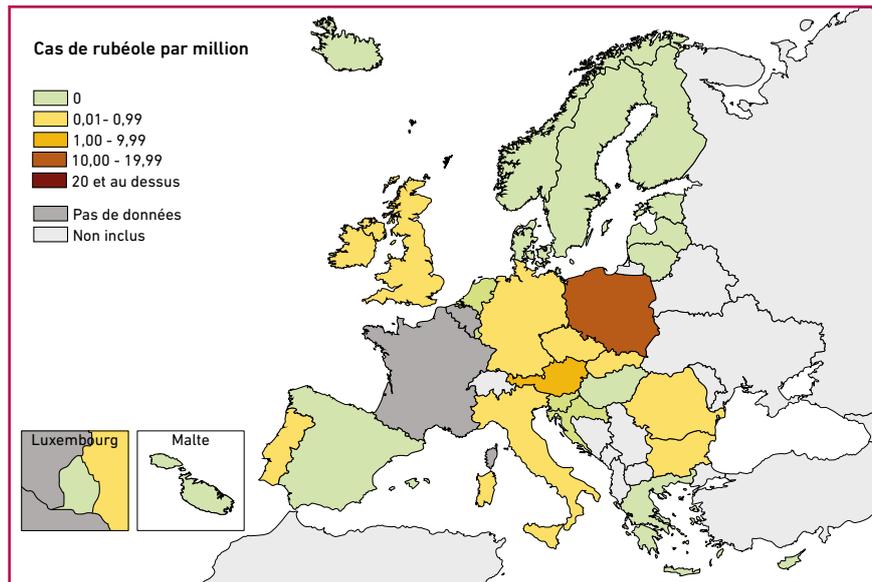


Fig. 5 : Distribution du taux de notification de la rubéole par million de population et par pays, 1^{er} juillet 2016-30 juin 2017, pays de l’EU/EEA, n = 819.

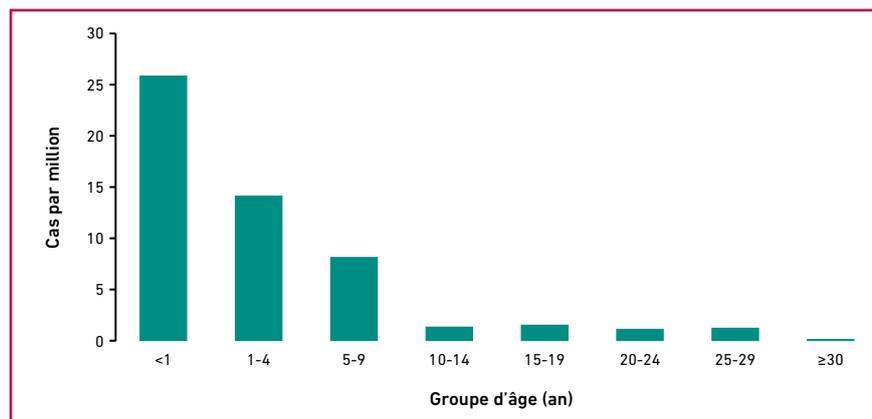


Fig. 6 : Distribution du taux de notification de la rubéole par groupe d’âge, 1^{er} juillet 2016-30 juin 2017, pays EU/EEA, n = 819 cas ayant un âge connu.

pays principaux étaient la Pologne (53 %), l’Ukraine (28 %), l’Allemagne (7 %), l’Italie (2 %), la Turquie (2 %) et l’Espagne (2 %). Seuls 12 % des cas étaient confirmés au laboratoire. Les génotypes identifiés étaient 2B principalement et 1E. Le statut vaccinal était connu dans 62 % des cas : 45 % n’étaient pas vaccinés (dont 26 % étaient âgés de moins d’un an) et 55 % avaient reçu au moins une dose de vaccin. La **figure 7** montre la distribution des cas de rubéole par groupe d’âge et par incidence par million d’habitants.

En novembre 2019 [16], les pays ayant rapporté le plus de cas sur les 12 derniers mois sont la Pologne (46 % du total), l’Ukraine (23 %), l’Allemagne (8 %), la Turquie (6 %), la fédération russe (5 %), l’Italie (3 %), l’Espagne (2 %), la Géorgie (1 %), le Kazakhstan (1 %) et la Roumanie (1 %), les autres pays se partageant 3 %. Un total de 410 cas de rubéole étaient rapportés pendant le premier semestre 2019, dont 12 % confirmés au laboratoire de génotype 2B et 1E.

3. Données mondiales [17]

Dans le cadre du plan d’action global de vaccination (*Global Vaccine Action Plan*) de l’OMS, l’objectif d’élimination de la rougeole et de la rubéole dans 5 régions OMS est prévu pour 2020.

En 1996, on estimait le nombre de nouveau-nés atteints de SRC à 22 000 en

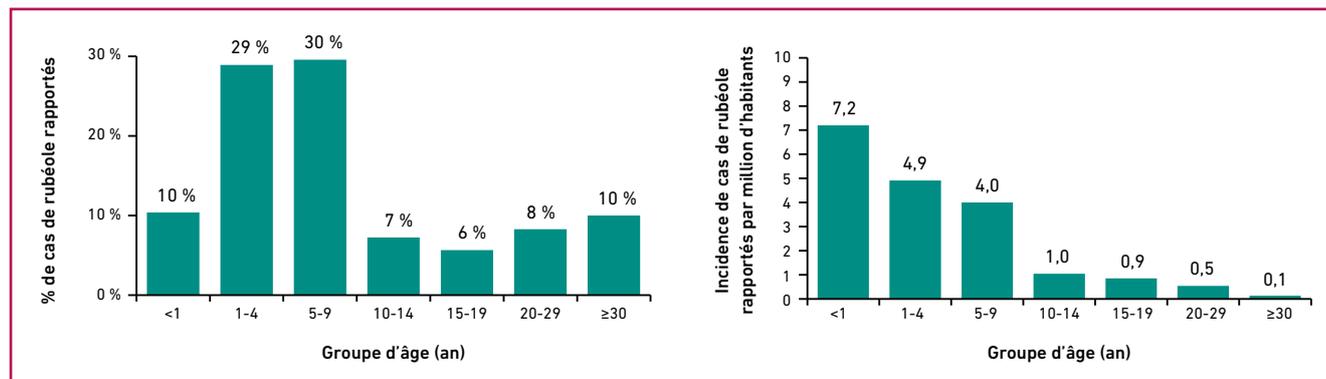


Fig. 7 : Distribution des cas de rubéole par âge (à gauche) et par incidence par million d’habitants (à droite) (données OMS région Europe).

Afrique, 46 000 dans le sud-est asiatique et près de 13 000 dans l'ouest-Pacifique. En 2008, un nombre très faible de pays de ces zones avaient introduit un vaccin contenant la valence rubéole. De vastes campagnes de vaccination durant la dernière décennie ont drastiquement réduit ou presque éliminé la rubéole et le SRC dans beaucoup de pays développés et quelques pays en développement.

Une surveillance internationale centralisée par l'OMS (*The Global Measles and Rubella Laboratory Network [GMRLN]*) [18] a été développée selon le modèle utilisé pour la poliomyélite. En 2018, un total de 723 laboratoires sont établis dans 164 pays. La surveillance de la rubéole est (le plus) souvent intégrée à celle de la rougeole (voire aussi d'autres agents pathogènes), car la définition des cas de rougeole de l'OMS recouvre et capture les cas de rubéole. La confirmation des cas de rubéole est similaire à celle de la rougeole avec un test IgM ELISA (procédure standard) effectué sur un prélèvement unique de sérum. La plupart des pays testent ainsi les sérums qui sont négatifs pour la rougeole. La détection du virus de la rubéole est beaucoup plus aléatoire que pour la rougeole mais permet l'épidémiologie moléculaire.

Les **figures 8 et 9** rapportent le nombre de cas de rubéole notifiés et la répartition par âge dans les pays en développement.

■ Diagnostic en France

Le diagnostic clinique ne peut être confirmé que grâce à l'aide du laboratoire. Le diagnostic biologique [7] est proposé en présence d'une éruption ou après un contage.

Le diagnostic le plus courant actuel au cabinet du médecin se fait par prélèvement salivaire à l'aide d'un kit fourni sur demande par l'agence régionale de santé (ARS) locale. Le diagnostic sérologique se fait par méthode ELISA

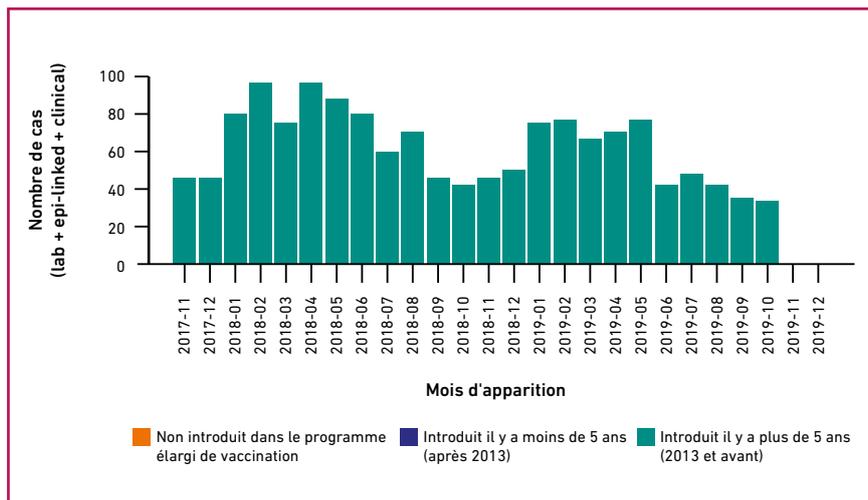


Fig. 8 : Nombre de cas de rubéole notifiés dans le monde à l'OMS entre novembre 2017 et novembre 2019.

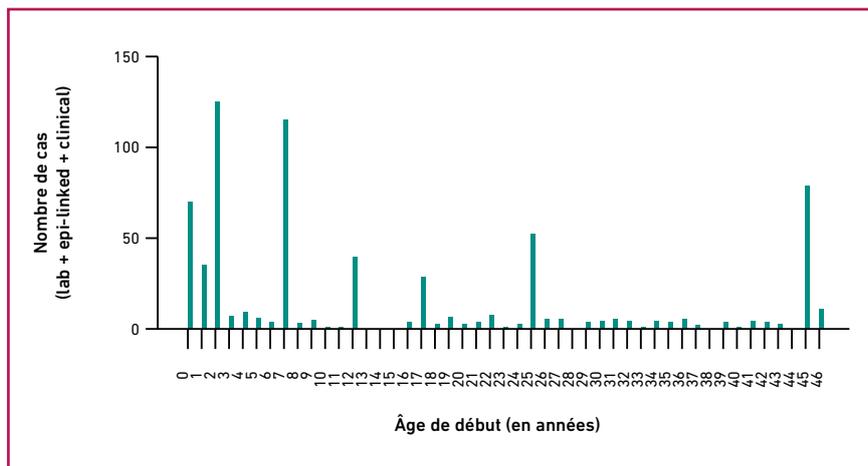


Fig. 9 : Distribution par âge des cas de rubéole notifiés dans les pays en développement, décembre 2018-novembre 2019.

indirecte (titrage des anticorps totaux antiviral de la rubéole par inhibition de l'hémagglutination) ou par immunocapture permettant de différencier les anticorps IgG et IgM. La présence d'IgM antiviral de la rubéole, associées ou non à des IgG (soit séroconversion, soit ascension significative du titre des anticorps IgG ou totaux), signe la maladie. La détermination de l'avidité des anticorps IgG permet de dater l'infection selon le taux retrouvé : inférieur à 50 %, c'est en faveur d'une primo-infection récente, supérieur à 70 %, il s'agit plus vraisemblablement d'une

infection ancienne datant de plus de 2 mois.

La recherche du virus de la rubéole n'est réalisée que dans les laboratoires de virologie de haute technologie et limitée au diagnostic anténatal. Elle est effectuée soit par isolement sur cultures cellulaires, soit par des techniques RT-PCR simples ou multiplex. La mise en évidence du virus permet son génotypage dans les laboratoires spécialisés (laboratoire de référence en France) ce qui assure la traçabilité précise au cours de cas, notamment importés.

Éléments du diagnostic biologique pour confirmer le diagnostic de rubéole

>>> Infection post-natale (centre de référence; fiche de déclaration)

- **Le prélèvement salivaire:** réalisé par le médecin à l'aide d'un kit salivaire fourni par les agences régionales de santé, comprenant les systèmes de prélèvement ("salivette"), de transport (boîte et enveloppe) et de renseignements (identité clinique). Le prélèvement permet la recherche du génome ARN viral et des anticorps antivirus en cas d'ARN négatif. Il est transmis par voie postale au Centre national de référence. Le prélèvement salivaire doit être effectué dans les 5 premiers jours suivant le début de l'éruption. Il faut écouvillonner la muqueuse buccale entre la joue et la gencive à l'aide de l'embout en éponge afin qu'il soit bien imbibé de salive (1 min).
- **Culture virale:** le virus peut être retrouvé dans le nasopharynx et le sang durant la phase prodromique et jusqu'à 4-7 jours suivant l'apparition de l'éruption.
- **Sérologie:** la présence d'IgM virus-spécifiques en période aiguë (50 % de positifs au début de l'éruption, quasi 100 % vers les jours 4-5 de l'éruption, persistant environ 2 mois [3]) ou une multiplication par 4 du taux d'IgG virus-spécifiques en phase aiguë ou de convalescence est en faveur d'une infection récente. De plus, la mesure de l'avidité des anticorps IgG suggère une infection récente (dans les 2 derniers mois) s'ils ont une faible avidité et une infection ancienne s'ils ont une forte avidité. Un taux d'IgG supérieur à 10 ou 15 UI/mL signe la positivité.

>>> Au cours du SRC

- **Culture virale:** le virus peut être retrouvé à la naissance dans les urines, le sang, le rhinopharynx (ainsi que dans les principaux organes touchés). Il disparaît dans la première année de vie.
- **Sérologie:** les IgM virus-spécifiques sont détectables à la naissance, pouvant persister au cours de la première année de vie. Des IgG virus-spécifiques de faible avidité peuvent être détectées à la naissance, persistant parfois plus d'un an. Elles signent l'infection congénitale lorsqu'elles sont détectées au-delà de 6 mois de vie.
- La PCR (*polymerase chain reaction*) est avant tout utilisée pour un diagnostic prénatal. Elle permettrait aussi d'identifier le virus dans différents tissus fœtaux.

Un cas concret

Est-il utile de faire une sérologie pré-vaccinale en présence de doute sur une vaccination ancienne incomplète?
Clairement non : la vaccination est moins chère et plus efficace !

L'attitude recommandée est de vacciner sans attendre car recommander une sérologie préalable serait une erreur : la faible sensibilité des tests pour les réponses vaccinales génère beaucoup de faux négatifs et engendre une logistique (re-consultation, retards) et un coût non négligeables. D'autant que le test réalisé souvent à distance d'une dose note une baisse importante du taux des anticorps (voire leur absence), alors que la réponse immune cellulaire engendrée par le vaccin vivant atténué persiste, elle.

Rappel : chez les femmes enceintes ayant reçu deux doses de vaccin anti-rubéoleux préalables, dûment inscrites, il n'y a pas lieu de revacciner, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

Surveillance biologique chez les femmes enceintes

Compte tenu de la situation épidémiologique actuelle, la Haute Autorité de santé recommande depuis octobre 2009 de déterminer le statut immunitaire vis-à-vis de la rubéole (sérologie rubéoleuse pour détection des IgG spécifiques sur un seul prélèvement) à l'occasion de la première consultation prénatale, en l'absence de preuve écrite de l'immunité et sauf si deux vaccinations contre la rubéole documentées ont été antérieurement réalisées.

Chez les femmes enceintes séronégatives, une nouvelle sérologie rubéoleuse devra être proposée à 20 semaines d'aménorrhée, à la recherche d'une éventuelle séroconversion. La HAS recommande qu'en cas de difficultés d'interprétation des sérologies et de datation d'une éventuelle séroconversion rubéoleuse, les sérums soient envoyés à un laboratoire spécialisé.

En cas de primo-infection rubéoleuse, la femme enceinte devra être orientée vers un centre clinique de référence présentant une expertise reconnue dans le diagnostic prénatal de la rubéole congénitale, afin que lui soit proposée une prise en charge adaptée.

Traitement

La rubéole, maladie virale habituellement bénigne, ne relève d'aucun traitement, notamment viral spécifique. Dans certains cas avec fièvre et/ou douleurs articulaires, il peut être utile de proposer de façon temporaire et au cas par cas un antipyrétique ou un antalgique tel le paracétamol.

Le syndrome de rubéole congénitale demande une prise en charge, le plus souvent à vie, des malformations constatées.

■ Vaccin

La prévention primaire, indispensable, repose sur la vaccination en routine (avec recommandations de rattrapage pour certains groupes de populations) afin de supprimer la transmission et donc la circulation du virus de la rubéole et éviter ainsi la contamination inopportune des femmes enceintes et les risques de SRC, marqueur de sévérité de cette maladie. Cela d'autant que la rubéole est contagieuse 7 jours avant l'éruption et se prolonge jusqu'à 14 jours après le début de celle-ci. Cet objectif ne peut être atteint que lorsque des taux suffisants de couverture vaccinale de cohortes de naissance, filles et garçons, sont atteints (supérieurs à 95 % pour les deux doses). La stratégie initiale qui ciblait uniquement les filles a fait la preuve de son insuffisance avec persistance de bouffées épidémiques... et de syndromes de rubéole congénitale.

Les vaccins contre la rubéole sont tous fabriqués à partir de souches de virus rubéoleux vivants atténués. Ils ont été commercialisés en 1969. Plusieurs souches ont été utilisées, toutes cultivées sur culture cellulaire d'embryon de poulet. Elles peuvent donc contenir des traces de protéines d'œuf :

- souche HPV77, utilisée jusqu'en 1979 aux États-Unis ;
- souche Wistar RA 27/3, mise au point aux États-Unis entre 1965 et 1967 ;
- souche Cendehill, atténuée par passage sur rein de lapin et produite sur ce même support.

Les vaccins disponibles en France [19] contiennent tous la souche Wistar RA 27/3 depuis 1970 et sont combinés triples. Le vaccin monovalent n'est plus commercialisé depuis fin 2012. Deux vaccins combinés rougeole-oreillons-rubéole-varicelle possèdent une AMM européenne sans être commercialisés en France à ce jour.

Tous les vaccins disponibles mondialement sont reconnus bien tolérés, efficaces et peu chers.

L'histoire des vaccins contre la rubéole

Le premier vaccin (commercialisé en 1969) développé par Maurice Hilleman a été utilisé ensuite dans la première combinaison MMR (*Measles, Mumps, Rubella*) en 1971. D'autres compagnies aux États-Unis et en Europe ont commercialisé leur propre vaccin contre la rubéole. En 1979, Stanley A. Plotkin a amélioré ce vaccin en prenant la souche Wistar RA 27/3, isolée à partir d'un fœtus infecté dans les années 1960 et atténuée par passage sur cellules diploïdes humaines MRC-5, qui garantissait une meilleure protection clinique. Cette dernière est depuis utilisée aux États-Unis et en Europe dans les vaccins triples.

L'étape suivante, encore en cours, est de faire en sorte que, mondialement, tous les pays conduisent un programme d'immunisation national incluant un vaccin contre la rubéole. En 2010, seuls 131 pays le recommandaient, ce qui ne représentait que 42 % de la cohorte globale des naissances. L'extension à d'autres pays est sous-tendue par les initiatives de vaccination encouragées par l'OMS vis-à-vis de la rougeole, en y couplant la vaccination contre la rubéole.

L'utilisation pratique des vaccins triples

Le vaccin se présente sous forme d'une poudre lyophilisée. Il est reconstitué avec 0,5 mL d'eau pour préparation injectable et peut être administré par voie sous-cutanée ou intramusculaire. Ce vaccin vivant atténué doit être conservé entre +2 et +8 °C (la chaîne du froid, notamment dans les frigidaires, est importante) et ne doit pas être congelé (c'est le cas de tous les vaccins).

Contre-indications vaccinales : anaphylaxie antérieure à l'un des composants du vaccin triple, statut immunodéprimé (déficit sévère de l'immunité humorale ou cellulaire primaire ou acquis), femmes enceintes. En revanche, chez les **personnes présentant une immunité contre un ou plusieurs de leurs constituants, il n'y a pas de contre-indication à l'administration du vaccin triple** car les anticorps existants neutraliseront la souche correspondante.

Précautions d'emploi :

- maladies fébriles aiguës sévères (valable pour tous les vaccins) ;
- administration préalable d'immunoglobulines intraveineuses (IgIV) : celles-ci, par les anticorps qu'elles contiennent, risquent de gêner la réponse post-vaccinale. Selon la dose d'IgIV reçue, un intervalle avant administration de vaccin triple est nécessaire et plus ou moins long, allant de 3 à 9 mois ;
- de même, l'administration de produits sanguins devrait être évitée, si possible dans les 15 jours suivant l'injection de vaccin triple.

Transmission du virus atténué vaccinal : l'excrétion pharyngée des virus de la rubéole et de la rougeole est connue pour apparaître en général entre le 7^e et le 28^e jour après la vaccination, avec un pic d'excrétion autour du 11^e jour. Cependant, il n'y a aucune preuve de la transmission des virus vaccinaux excrétés à des sujets contacts non immunisés. La transmission du virus vaccinal de la rubéole aux nourrissons par le lait maternel ou par voie transplacentaire a été documentée sans signe clinique apparent [1, 20].

Les vaccins triples et l'allergie à l'œuf – fiche technique OMS, 2014 [21]

"Pour les individus allergiques aux œufs, le risque de réactions indésirables graves est faible. Les tests cutanés allergologiques (prick-test et test intradermique) effectués au moyen de vaccins contenant le virus antirougeoleux ne permettent pas de prévoir la réaction du sujet à un vaccin que l'on a administré en toute sécurité à des personnes très fortement allergiques aux œufs. Par conséquent, des antécédents d'allergie aux œufs ne sont plus considérés comme une contre-indication à la vaccination antirougeoleuse (ou rubéoleuse)."

Tolérance aux vaccins contre la rubéole en France

Les manifestations post-vaccin triple indésirables sont généralement bénignes : douleurs et rougeurs au point d'injection, légère fièvre, éruption cutanée et douleurs musculaires.

En France, l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) a publié en juin 2019 le rapport sur la sécurité vaccinale couvrant la période 2012-2017 et le premier semestre 2018 [22]. Le nombre moyen par année de nourrissons âgés de moins de 23 mois ayant reçu le vaccin ROR (une ou deux doses) est de 730 000. Parmi les 962 événements rapportés sur la période 2012-2017, 254 (26,4 %) sont en relation avec le ROR, dont 122 (48 %) qualifiés de "graves". Le taux moyen annuel de notification pour 100 000 a été de 5,7 tous événements, 2,9 événements non graves et 2,8 événements graves (*fig. 10*).

Parmi les 132 cas non graves notifiés avec les vaccins ROR, 40 % (n = 53) d'entre eux étaient des réactions d'ordre général (fièvre essentiellement) et 36 % (n = 48) des affections cutanées (les plus fréquentes étant des rashes).

Parmi les 122 cas graves notifiés avec les vaccins ROR, 20,5 % (n = 25) présentaient des affections du système nerveux (dont 10 cas de convulsions, 5 cas d'encéphalopathie aiguë d'évolution favorable et 1 cas d'ataxie cérébelleuse), 17 % (n = 21) des affections hématologiques (purpuras thrombopéniques principalement survenus avec un délai médian de 14 J et dans un contexte infectieux dans 58 % des cas, 3 cas de maladie de Kawasaki apparus avec un délai de $3,6 \pm 2,4$ J) et 15 % (n = 18) des réactions d'ordre général (fièvre). À noter l'absence de notification de troubles du développement psychomoteur et de décès.

Rappelons que la notification d'événement ne suffit pas à établir un lien de causalité avec la vaccination reçue.

Au cours des campagnes de masse organisées dans la région des Amériques, qui ont permis de vacciner plus de 250 millions d'adolescents et d'adultes, aucune manifestation post-vaccinale indésirable grave n'a été constatée, notamment de maladie articulaire chronique (alors que la vaccination des adultes peut s'accompagner dans 25 % d'arthralgie et dans 12 % d'arthrite, survenant 7 à 21 jours après vaccination et durant quelques jours à 2 semaines) [1].

Le purpura thrombopénique après vaccination ROR [22]

Le vaccin ROR administré seul ou en association a été identifié dans 72,7 % de l'ensemble des 33 cas notifiés (24/33) durant les deux périodes d'analyse. Le risque consécutif à la vaccination ROR est de l'ordre de 1 pour 30 000 à 1 pour 40 000 enfants vaccinés, soit un risque 10 fois moins élevé qu'après une rougeole ou une rubéole. Il est vraisemblable que soit en cause la composante rougeoleuse.

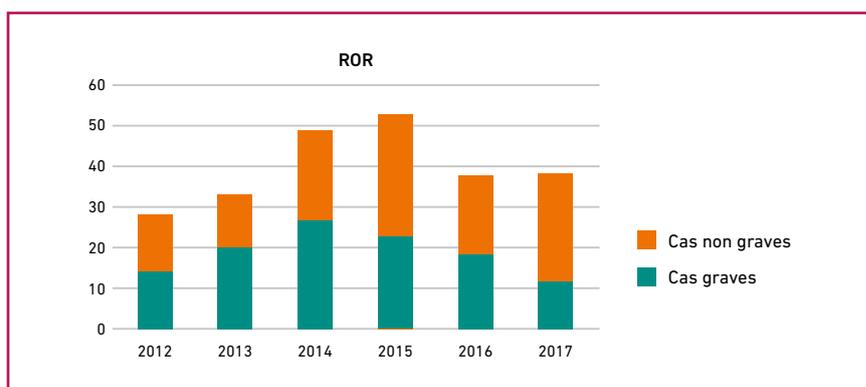


Fig. 10 : Évolution par année entre 2012 et 2017 des événements indésirables non graves et graves rapportés après injection de vaccin triple (données ANSM).

La sécurité vaccinale et l'affaire Wakefield du vaccin MMR (ROR)

Depuis la fin des années 1990, au Royaume-Uni et aux États-Unis, le vaccin combiné triple MMR (*Measles, Mumps, Rubella*) a été suspecté de conséquences néfastes sur le développement neuropsychique de l'enfant avec autisme [23]. Des doutes sur un possible lien entre la vaccination par le MMR et l'autisme ont été soulevés à la suite de publication d'études revendiquant une association entre la souche sauvage, la souche vaccinale du virus de la rougeole et des lésions inflammatoires de l'intestin, et par ailleurs entre le vaccin MMR, ces mêmes lésions intestinales et l'autisme.

Sous couvert de l'OMS, sur recommandation du GACVS (Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale), une revue complète et indépendante de la littérature portant sur le risque d'autisme associé à la vaccination MMR a été effectuée. D'une part, les études publiées revendiquant le doute ont de sérieuses limitations. D'autre part, les 11 études épidémiologiques retenues (études écologiques, cas-contrôle, cas-crossover et de cohortes) comme les 3 études complémentaires de laboratoire ont permis de conclure à l'absence d'évidence d'une association causale. Rien dans l'étude princeps de Wakefield ne pouvait être confirmé. Le GACVS a aussi conclu au maintien de l'usage des vaccins combinés devant l'absence d'évidence supportant un usage en routine de vaccins monovalents de rougeole, rubéole ou oreillons, stratégie qui comporterait de plus un risque accru d'immunisation non faite ou partielle [24].

L'article princeps a été rétracté par la revue. La fraude scientifique d'Andrew Wakefield a été reconnue par le *British General Medical Council* en 2010. Il est alors exclu de l'ordre des médecins anglais, avec interdiction d'exercer au Royaume-Uni. Une dernière large étude épidémiologique danoise publiée en avril 2019 [25] confirme l'absence de lien.

■ Immunogénicité [1, 7]

La séroconversion survient 2 à 4 semaines après la dose reçue. Une seule dose confère une immunité durable supérieure à 95 %, similaire à l'immunité naturelle. Le taux de séroconversion après deux doses est proche de 100 %. La montée des anticorps pouvant être relativement lente, il est demandé un intervalle minimum de 4 semaines entre les deux doses. La protection des sujets, vaccinés plusieurs années auparavant, est généralement estimée autour de 95 %.

Selon le guide des vaccinations, "*l'investigation d'une épidémie de rubéole survenue en Ardèche en 1997 a conclu à une efficacité de 95 % chez des enfants ayant été vaccinés jusqu'à 10 ans auparavant*". Cette longue durée d'immunité est attestée par les études sérologiques, qui montrent la persistance des anticorps à un taux protecteur pendant au moins 10 à 20 ans, en particulier pour la souche RA 27/3. Il est admis que l'immunité conférée par le vaccin est une immunité à vie, bien que les titres d'anticorps anti-rubéoleux puissent tomber au-dessous des seuils détectables.

Une étude néerlandaise [26] a retrouvé en 2014 une persistance des anticorps de 2 à 8 ans après une dose reçue entre 13 et 16 mois et de 9 à 29 ans après deux doses (la deuxième reçue entre 8 et 9 ans). Une étude italienne (Italie du sud) montre une différence significative dans la persistance du taux détectable des anticorps (seuil admis de séroprotection : titre en IgG anti-rubéole > 10 UI/mL) selon l'âge auquel la première dose a été administrée. Parmi 2 000 étudiants ou résidents en médecine ayant une vaccination documentée en deux doses, 9 % étaient susceptibles (IgG contre la rubéole non détectables). Le taux de séronégatifs était significativement plus élevé chez les sujets vaccinés avant l'âge de 2 ans que chez ceux vaccinés après cet âge [27].

Une troisième dose de vaccin triple serait-elle utile chez les séronégatifs ?

LE SAVIEZ-VOUS ?

En 1964-1965, avant le développement d'un vaccin contre la rubéole, une vaste épidémie est survenue aux États-Unis avec 12,5 millions de cas décrits, qui entraîna 20 000 cas de rubéole congénitale dans le pays (dont 11 000 sourds, 3 500 aveugles et 1 800 porteurs de handicaps cognitifs) et fut responsable de 2 100 décès en période néonatale et plus de 11 000 avortements.

En 1969, le vaccin contre la rubéole a été introduit. Ce n'est qu'en 2004 que la rubéole fut déclarée éliminée aux États-Unis.

En 2009, la transmission du virus de la rubéole a été reconnue comme interrompue dans la région OMS des Amériques après de larges campagnes de vaccination, notamment en Amérique latine. En 2012, l'OMS rapportait encore dans le monde de l'ordre de 100 000 cas de rubéole (très probable large sous-estimation du nombre réel).

On estime encore à plus de 100 000 les cas de rubéole congénitale chaque année [1].

Elle fait la preuve de son efficacité sur la remontée du taux de séropositivité > 10 UI/mL. Dans l'étude norvégienne [14], comme dans l'étude italienne [27], l'administration d'une seule dose complémentaire chez les séronégatifs, dont la tolérance est parfaite, assure une efficacité dans 98 % des cas (100 % après un deuxième rappel) en Italie et 94,5 % en Norvège. Cette attitude n'est pas préconisée dans les recommandations françaises (la sérologie manque de sensibilité après vaccination, notamment à distance celle-ci ; la corrélation entre le taux d'anticorps résiduel et la protection clinique assurée n'est pas clairement établie, notamment dans le cas d'un vaccin vivant atténué pour lequel la réponse cellulaire immune persiste).

Les recommandations vaccinales françaises ont évolué dans le temps. Depuis 2011, la vaccination avec deux doses de vaccin ROR est recommandée pour toutes les personnes âgées de plus d'un an et nées depuis 1980. Un intervalle minimum de 4 semaines est nécessaire entre les doses 1 et 2.

L'évolution des recommandations vis-à-vis de la rubéole

Dans les années 1970, dans la plupart des pays industrialisés, l'essai de vaccination contre la rubéole ciblant seulement les filles prépubères (objectif individuel de prévention de la survenue de primo-infection lors d'une grossesse) s'est soldé par un échec d'élimination du SRC, démontré par la surveillance épidémiologique et/ou les résultats des travaux de modélisation mathématique. La transmission virale persistait parmi la population masculine, les enfants, les femmes enceintes non immunes (quelques échecs vaccinaux, absence – classique – d'un taux de couverture de 100 % chez les jeunes filles).

À la fin des années 1980, la stratégie de vaccination des nourrissons des deux sexes est devenue habituelle. L'obtention d'un taux de couverture suffisant, couplé à des recommandations de rattrapage, est devenue encore plus essentielle pour éviter une persistance de circulation virale, même *a minima*, ayant pour conséquence l'élévation de l'âge moyen des cas résiduels associée à leur augmentation chez des femmes en âge de procréer.

Les recommandations vaccinales en 2020 en France vis-à-vis de la rougeole, de la rubéole et des oreillons [28]

Nourrissons : 2 doses de vaccin trivalent contre la rougeole, les oreillons et la rubéole (ROR). La première dose est administrée à 12 mois quel que soit le mode de garde. La seconde dose administrée entre 16 et 18 mois ne constitue pas un rappel, l'immunité acquise après une première vaccination étant de longue durée. Elle constitue un rattrapage pour les enfants n'ayant pas répondu, pour un ou plusieurs des antigènes, lors de la première injection.

Les personnes nées depuis 1980 devraient avoir reçu au total deux doses de vaccin trivalent en respectant un délai minimal d'un mois entre les deux doses, quels que soient les antécédents vis-à-vis des trois maladies. Les personnes qui ont développé l'une des trois maladies contre lesquelles protège le vaccin ne sont habituellement pas protégées contre les deux autres et administrer un vaccin vivant atténué à une personne déjà immunisée ne présente aucun inconvénient du fait de l'inactivation du virus vaccinal par les anticorps préexistants.

Recommandations devant le risque d'exposition à la rubéole chez les femmes nées avant 1980 non vaccinées contre la rubéole et ayant un projet de grossesse [28] : elles doivent recevoir une dose de vaccin trivalent (rougeole, oreillons, rubéole). Cette vaccination peut être pratiquée lors d'une consultation de contraception par exemple. Les sérologies pré- et post-vaccinales ne sont pas utiles. Si les résultats d'une sérologie confirmant l'immunité de la femme vis-à-vis de la rubéole sont disponibles, il n'est pas utile de la vacciner. Il n'y a pas lieu de revacciner des femmes ayant reçu deux vaccinations préalables, quel que soit le résultat de la sérologie si elle a été pratiquée.

Pour les femmes dont la sérologie prénatale est négative ou inconnue, la vaccination ne pouvant être pratiquée pendant la grossesse, elle devra être pratiquée immédiatement après l'accouchement, de préférence avant la sortie de la maternité ou, à défaut, au plus tôt après la sortie, même en cas d'allaitement (en l'absence de suspicion ou confirmation d'immunodéficience chez l'enfant).

La vaccination contre la rougeole et la rubéole est contre-indiquée pendant la grossesse, cependant, une vaccination réalisée par inadvertance chez une femme enceinte ne constitue pas un motif d'interruption de grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination, il convient donc de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet.

La vaccination dans l'entourage proche d'une femme enceinte est sans risques car les sujets vaccinés contre la rubéole ne sont pas contagieux. Il n'y a pas de contre-indication.

Allaitement : la vaccination contre la rubéole est possible chez une femme qui allaite alors que le virus vaccinal de la rubéole peut passer dans le lait maternel. Aucune conséquence particulière n'est retenue chez les enfants allaités alors que la réalisation de cette vaccination est très répandue en cours d'allaitement [20].

En termes de santé publique, la qualité des résultats obtenus en population repose à la fois sur :

- le taux de couverture élevé (supérieur à 95 % pour chacune des deux doses) acquis dans l'ensemble de la population ciblée par le programme de vaccination, c'est-à-dire la vaccination en routine et le rattrapage de populations concernées (afin de réduire le nombre de sujets séro-négatifs susceptibles) ;
- l'homogénéité de ces résultats dans l'ensemble des départements français.

Les taux de couverture vaccinale en France (données Santé publique France) avec le vaccin triple "2 doses" à 24 mois ont progressé entre 2010 et 2016. Le taux est passé de 60,9 à 80,1 % entre 2010 et 2016. Avec l'obligation vaccinale effective le 1^{er} janvier 2018, l'amélioration du taux de couverture avec la 1^{re} dose de ROR sur l'année 2018 complète a été de 2,2 %, passant à 87,2 %

(comparée à 0,1 % entre les années 2017 et 2016).

Des progrès soutenus pour atteindre le taux requis reposent sur un soutien clair des autorités de santé (exprimé à travers l'obligation vaccinale), la motivation positive des professionnels de santé et l'écoute des réticences du public afin de les amener (ou ramener) à une situation de confiance. L'accumulation de résultats positifs individuels amènera la qualité du résultat global, dans la perspective attendue de l'élimination de la transmission du virus de la rubéole et surtout de son marqueur principal, le syndrome de rubéole congénitale.

Plan mondial d'élimination conjointe de la rougeole et de la rubéole

L'OMS assure la centralisation avec un plan défini dans le rapport *Global*

measles and rubella : strategic plan 2012-2020 [29]. Il est inscrit dans le plan d'action européen 2015-2020 pour les vaccins, adopté par l'OMS Europe et auquel la France a souscrit. Les facteurs tels que la pauvreté, un accès insuffisant aux soins et/ou des systèmes de santé défectueux et un manque d'information contribuent à la mise en défiance des familles vis-à-vis des vaccinations préventives [30].

L'objectif du programme de vaccination est d'interrompre la circulation du virus. Pour ce faire, le taux de couverture vaccinale (deuxième dose) doit impérativement atteindre au moins 95 % et doit être maintenu pour la rougeole et la rubéole, cela dans tous les pays. Néanmoins, le taux de reproduction de la rubéole étant plus faible que celui de la rougeole, il devrait être plus aisé d'obtenir l'élimination de cette maladie que celle de la rougeole.

1. L'application du plan mondial à l'Europe

Les derniers résultats disponibles de couverture vaccinale collectés par l'OMS (données 2016) montrent que ce taux reste inférieur à 95 % pour la deuxième dose et la première dose respectivement dans 20 des 27 et 18 des 30 pays rapporteurs de la zone EU/EEA (ECDC). Pour la région Europe, l'objectif à atteindre est la réduction de l'incidence du SRC à moins de 1 cas de SRC/100 000 naissances vivantes [31]. En 2012, dans la région Europe de l'OMS, on notait déjà le contrôle de la rubéole avec une décroissance de 95 % des cas rapportés (de 621 039 à 30 509) et par comparaison de 99,9 % dans la région des Amériques (39 228 en 2000, seulement 21 cas en 2012) [3].

L'interruption de la circulation du virus de la rubéole conditionne l'élimination de la maladie et du syndrome de rubéole congénitale. Outre le taux de 95 % pour deux doses, chaque pays doit connaître le taux de susceptibles (sujets séronégatifs, non ou incomplètement vaccinés) pour favoriser le rattrapage dans la population des adolescents et adultes avec une ou deux doses selon les cas. Il est essentiel de réduire les failles d'immunisation dans ces groupes d'âge en saisissant toutes les opportunités de vaccination et combler ainsi le déficit du passé. Là encore, le niveau sub-national a toute son importance pour circonscrire les "poches" de non-vaccinés susceptibles et cela à travers toute l'Europe.

Réussir l'élimination de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale repose encore dans plusieurs pays membres de l'UE sur une amélioration de la surveillance actuelle et des mesures de contrôle, avec standardisation des techniques de report des cas et des techniques de diagnostic biologique et une commission régionale de vérification (*tableau I*) [32, 33]. En 2015, 33 (62 %) des 53 pays de la région Europe OMS avaient éliminé la rubéole endémique et le syndrome de rubéole congénitale (*fig. 11*).

Statut vis-à-vis de l'élimination	Rubéole
États membres de l'EU/EEA que l'on considère comme ayant éliminé la maladie (≥ 36 mois sans transmission endémique)	Croatie, Chypre, République tchèque, Estonie, Finlande, Grèce, Hongrie, Islande, Lettonie, Lituanie, Luxembourg, Malte, Pays-Bas, Norvège, Portugal, Slovaquie, Slovénie, Espagne, Suède, Royaume Uni, Irlande (21)
États membres de l'EU/EEA que l'on considère comme ayant interrompu la transmission endémique depuis 24 mois	Autriche (1)
États membres de l'EU/EEA que l'on considère comme ayant interrompu la transmission endémique depuis 12 mois	Bulgarie (1)
États membres de l'EU/EEA que l'on considère comme ayant une transmission endémique	Belgique, Danemark, France, Allemagne, Italie, Pologne, Roumanie (7)

Tableau I: Pays de l'EU/EEA par statut vis-à-vis de l'élimination de la rubéole (données 2016 de l'ECDC, publiées en 2017).

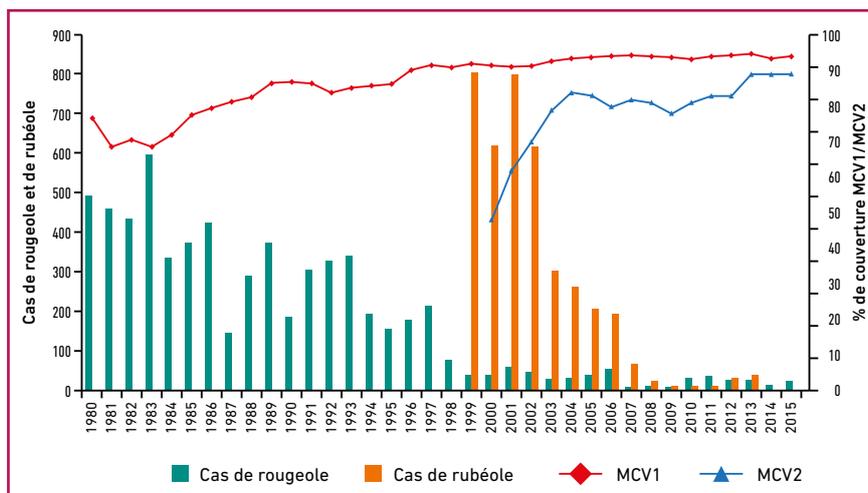


Fig. 11: Cas de rougeole et rubéole et couverture avec la première (MCV1) et la seconde (MCV2) dose de vaccin contre la rougeole dans la région Europe OMS, 1980-2015 (données WHO Europe ; Fact sheets on sustainable development goals : health targets Measles and Rubella).

2. Comment réussir l'élimination de la rubéole (et du SRC) dans le monde ? [8, 34]

Une surveillance rigoureuse mondiale des deux maladies—rougeole et rubéole—est essentielle avec des systèmes très sensibles, géographiquement représentatifs afin d'assurer une investigation et une prise en charge des cas suspects en temps réel ou suffisantes. Les données doivent être aussi complètes que possible et rapportées rapidement, notamment lorsqu'il s'agit de cas importés afin

de connaître au plus vite le lieu originel de l'infection (pays de résidence durant la période d'incubation).

La qualité technique des laboratoires est essentielle (*fig. 12*), notamment pour connaître le géotype viral (*fig. 13*) permettant ainsi de traquer la ou les chaînes de transmission [35]. Entre 2016 et 2018, 5 des 13 géotypes connus ont été détectés. En 2016, parmi les 5 géotypes détectés, 58 % appartenait à 1E et 40 % à 2B. En 2018, on ne retrouvait plus que 1E et 2B [36].

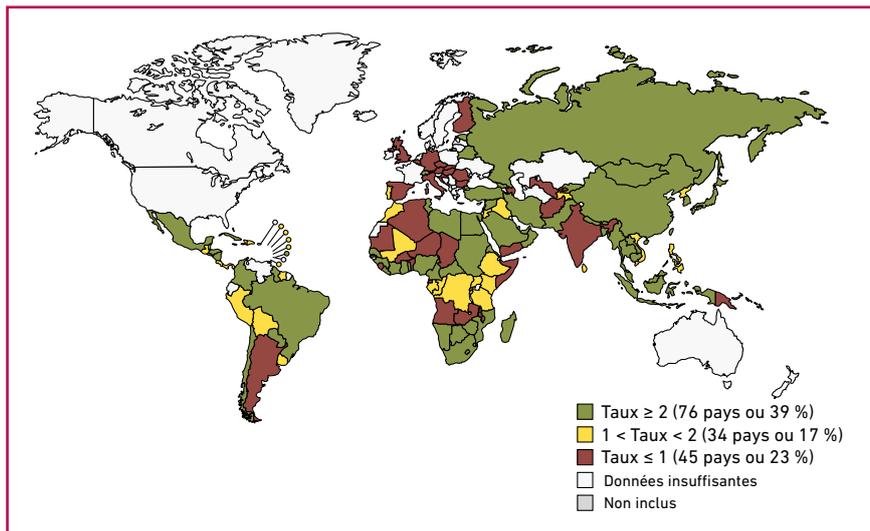


Fig. 12 : Niveau de sensibilité des cas rapportés de rougeole et rubéole sur les 12 derniers mois par 100 000 population (données OMS en décembre 2019).

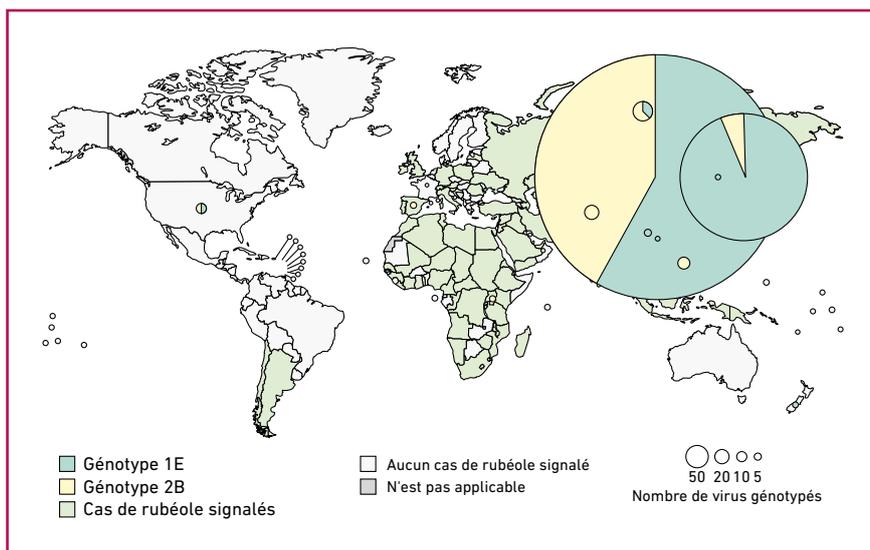


Fig. 13 : Génotype du virus de la rubéole (données OMS en décembre 2019).

Comme en Europe, l'élimination de la rubéole est liée à l'élimination concomitante de la rougeole. Le programme a néanmoins commencé en avril 2012, plus tard que pour la rougeole (en 2000). L'Initiative contre la rougeole – désormais appelée Initiative contre la rougeole et la rubéole – a alors lancé un Plan stratégique mondial contre la rougeole et la rubéole. Ce plan prévoit des objectifs mondiaux à atteindre d'ici 2020. L'OMS recommande à tous les

pays qui n'ont pas encore introduit le vaccin anti-rubéoleux d'envisager de le faire en s'appuyant sur les programmes de vaccination contre la rougeole qui sont déjà bien établis.

D'ici fin 2020, l'objectif est d'avoir éliminé la rougeole et la rubéole dans 5 régions de l'OMS au moins. À ce jour, 4 régions de l'OMS se sont fixées pour but d'éliminer cette cause évitable d'anomalies congénitales. L'OMS et ses

partenaires se sont engagés à aider les états membres à atteindre leur but.

En 2009, les États-Unis ont vu disparaître la transmission endémique de la rubéole [3]. En 2012, l'Australie considérait avoir considérablement réduit l'incidence des cas déclarés de rubéole et celle des SRC (toutes deux inférieures à 10 par million) grâce à de forts taux de couverture vaccinale [37]. En 2015, la région OMS des Amériques est devenue la première région du monde à être déclarée exempte de transmission endémique du virus de la rubéole. Aux États-Unis, grâce à la vaccination contre la rubéole, ont été évités entre 1994 et 2013 plus de 36 millions de cas, 134 000 hospitalisations et 300 décès [38].

Le nombre de pays utilisant le vaccin anti-rubéoleux dans leur programme national continue d'augmenter régulièrement. En décembre 2018, 168 pays sur 194 (fig. 14 et 15) avaient introduit le vaccin anti-rubéoleux et la couverture mondiale était estimée à 69 % (fig. 16). Au cours de cette dernière année, l'élimination de la rubéole a été vérifiée dans 81 pays. Il existe des différences importantes dans la capacité et le rythme d'introduction d'un vaccin à valence rubéole selon les pays et leur niveau de revenus.

Les cas de rubéole notifiés ont baissé de 97 %, passant de 670 894 cas dans 102 pays en 2000 à 14 621 cas dans 151 pays en 2018. Les taux de syndrome de rubéole congénitale restent les plus élevés dans les régions OMS de l'Afrique et de l'Asie du sud-est où la couverture vaccinale est la plus faible. Fin 2018, l'élimination de la rubéole endémique a été vérifiée dans 81 pays : 3/23 (13 %) dans la région est-Méditerranéenne, 39/53 (74 %) dans la région Europe, 4/27 (15 %) dans la région ouest-Pacifique et 100 % dans la région des Amériques. Les régions Afrique et sud-est asiatique restent les maillons faibles actuels [39].

Sur la base du rapport d'évaluation 2018 du Plan d'action mondial pour

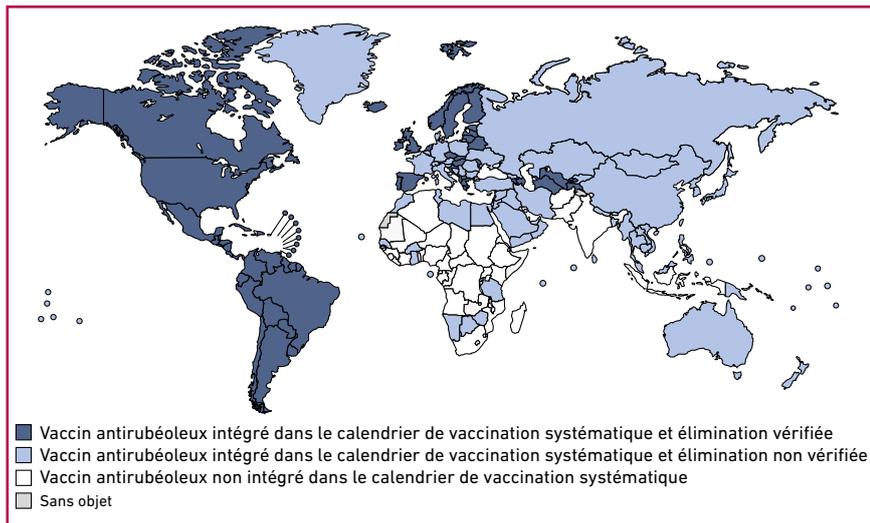


Fig. 14: Statut des pays vis-à-vis de la vaccination contre la rubéole et de l'élimination de cette maladie en 2016 (données OMS en novembre 2019).

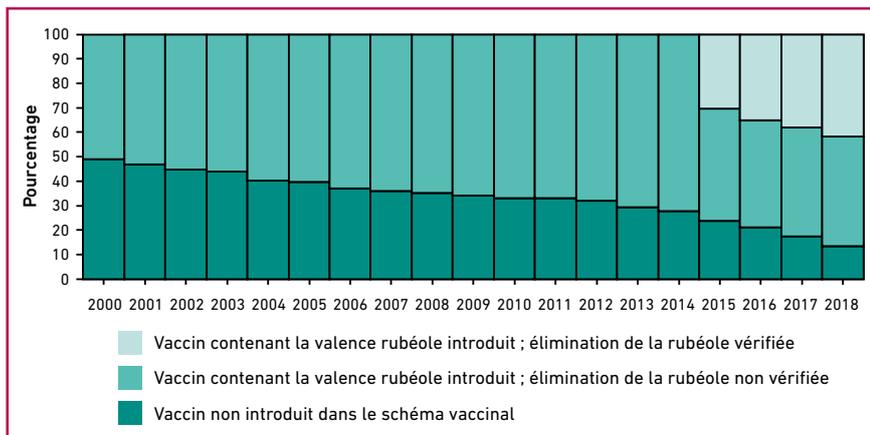


Fig. 15: Pourcentage de pays ayant introduit un vaccin contenant la valence rubéole et pourcentage de pays ayant éliminé la rubéole de façon vérifiée, par année dans le monde, 2000-2018 [39].

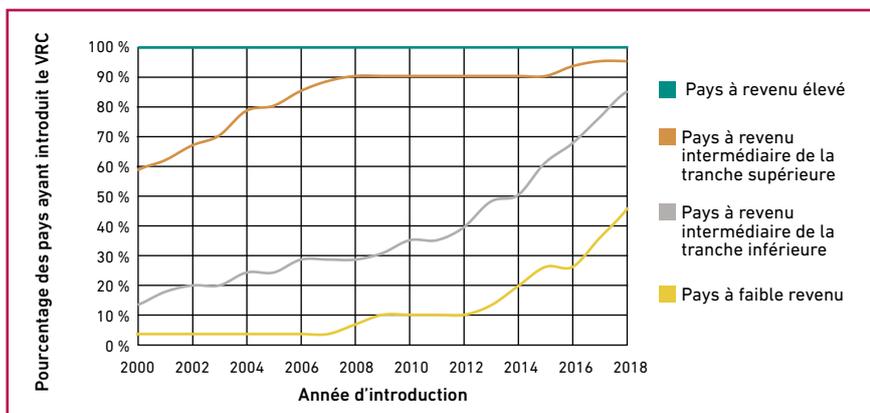


Fig. 16: Pourcentage de pays ayant introduit un vaccin contenant la valence rubéole selon les revenus (année fiscale 2019), entre 2010 et 2018 (données OMS en novembre 2019) [39].

les vaccins établi par le Groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination (SAGE) de l'OMS, la lutte contre la rubéole prend du retard, alors que 26 pays n'ont toujours pas introduit le vaccin et que 2 régions (l'Afrique et la Méditerranée orientale) n'ont pas encore fixé de cible pour l'élimination de la rubéole ou la lutte contre cette maladie. Des campagnes de vaccination sont prévues dans les prochains 6 mois dans les pays suivants : République centrafricaine, Lesotho, Éthiopie, Soudan du Sud, Bangladesh, Népal, Micronésie.

Conclusion

La rubéole, comme la rougeole, est une maladie qu'il est possible d'éliminer grâce à la vaccination (avec un taux de couverture élevé pour les deux doses recommandées) par son impact essentiel sur la circulation et donc la transmission du virus. La France est en bonne voie avec un nombre extrêmement faible de syndromes de rubéole congénitale rapportés chaque année. À aucun moment il ne faut relâcher ni la stratégie vaccinale retenue de deux doses, à l'heure actuelle obligatoires depuis le 1^{er} janvier 2018 pour tous les enfants nés après cette date, ni les taux de couverture, à consolider encore dans notre pays. Ce serait une erreur de penser que "tous les autres" (enfants, adolescents, adultes) nés avant cette date ne bénéficient pas de la vaccination : outre leur protection individuelle, leur vaccination contribue à la réduction de la transmission virale (objectif essentiel de l'élimination) et à la réduction du volume de la population des sujets susceptibles.

Trois éléments sont essentiels pour réussir l'élimination de la transmission du virus de la rubéole et celle du syndrome de rubéole congénitale : un soutien clair des autorités de santé (et politiques), une stratégie soutenue de vaccination à long terme avec taux élevé de couverture vaccinale et diminution des "poches de susceptibles", une surveillance de haute qualité basée sur les cas rapportés.

BIBLIOGRAPHIE

1. Rubella vaccines: WHO position paper. *Wkly Epidemiol Rec*, 2011;86:301-316.
2. www.infectiousdiseaseadvisor.com/home/decision-support-in-medicine/infectious-diseases/rubella-virus/
3. LAMBERT N, STREBEL P, ORENSTEIN W *et al.* Rubella. *Lancet*, 2015;385:2297-2307.
4. www.historyofvaccines.org/content/articles/rubella
5. ABRAMS S, KOURKOUNI E, SABBE M *et al.* Inferring rubella outbreak risk from seroprevalence data in Belgium. *Vaccine*, 2016;34:6187-6192.
6. BOUTHRY E, PICONE O, HAMDI G *et al.* Rubella and pregnancy: diagnosis, management and outcomes. *Prenat Diagn*, 2014;34:1246-1253.
7. *Guide des vaccinations. Édition 2012.* Saint-Denis : Inpes, coll. Varia, 2012.
8. www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/rubella
9. www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000037341196
10. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/rubeole
11. ANTONA D, MOREL P, JACQUOT C *et al.* Measles and rubella seroprevalence in a population of young adult blood donors, France 2013. *Epidemiol Infect*, 2019;147:e109.
12. KHETSURIANI N, CHITADZE N, RUSSELL S *et al.* Measles and rubella seroprevalence among adults in Georgia in 2015: helping guide the elimination efforts. *Epidemiol Infect*, 2019;147:e319.
13. MARCHI S, VIVIANI S, MONTOMOLI E *et al.* Elimination of congenital rubella: a seroprevalence study of pregnant women and women of childbearing age in Italy. *Hum Vaccin Immunother*, 2019;1-4.
14. SHIRA L, NÖKLEBYA H, BARLINNA R *et al.* Response to third rubella vaccine dose. *Hum Vaccin Immunother*, 2018;14:2472-2477.
15. www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/bi-annual-measles-and-rubella-monitoring-report-october-2017
16. WHO Epibrief, N°2, 2019 : www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/410714/Epibrief_2_2019_EN.pdf?ua=1
17. www.who.int/immunization/diseases/rubella/en/
18. www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/burden/vpd/surveillance_type/active/measles_monthlydata/en/
19. vaccination-info-service.fr/Les-maladies-et-leurs-vaccins/Rubeole
20. www.lecrat.fr/spip.php?page=article&id_article=287
21. Fiche technique de l'OMS, mai 2014, sur la fréquence des réactions post-vaccinales aux vaccins triples : www.who.int/vaccine_safety/initiative/tools/May_2014_MMR_final_FR.pdf
22. www.ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/L-ANSM-publie-un-rapport-qui-confirme-la-securite-des-vaccins-obligatoires-pour-les-enfants-de-moins-de-2-ans-Point-d-information
23. measlesrubellainitiative.org/learn/the-problem/
24. MAISONNEUVE H, FLORET D. Affaire Wakefield : 12 ans d'errance car aucun lien entre autisme et vaccination ROR n'a été montré. *La presse médicale*, 2012;57-64.
25. HVIID A, VINSLOV HANSEN J, FRISCH M *et al.* Measles, mumps, rubella vaccination and autism: a nationwide cohort study. *Ann Intern Med*, 2019;170:513-520.
26. SMITS G, MOLLEMA L, HASNÉ S *et al.* Seroprevalence of rubella antibodies in The Netherlands after 32 years of high vaccination coverage. *Vaccine*, 2014;32:1890-1895.
27. BIANCHI FP, DE NITTO S, STEFANIZZI P *et al.* Immunity to rubella: an Italian

POINTS FORTS

- La rubéole est une maladie à déclaration obligatoire. Le diagnostic clinique étant aléatoire, il est nécessaire d'en faire un diagnostic biologique.
- La rubéole et sa conséquence grave, le syndrome de rubéole congénitale, sont complètement évitables par la vaccination.
- La vaccination contre la rubéole est à l'heure actuelle en France, comme dans une majorité de pays dits à hauts revenus, toujours couplée avec celles contre la rougeole et les oreillons.
- Seule la vaccination en routine des filles et des garçons avec un taux général de couverture vaccinale égal ou supérieur à 95 % permet d'interrompre la transmission du virus, objectif majeur, et donc d'éviter le SRC.
- Un plan conjoint d'élimination de la rougeole et de la rubéole est en cours en Europe : sa réussite passe aussi par l'absence de "poches de population non vaccinée" (quel qu'en soit le motif, ces "poches" sont la source de transmission résiduelle du virus), par une stratégie de rattrapage des enfants, adolescents et adultes (ceux nés avant 1980, en France) afin de voir se réduire comme peau de chagrin le nombre des sujets susceptibles.
- Chez une femme ayant un projet de grossesse, il est de règle de vérifier qu'elle a reçu les deux doses de vaccin par le passé, inscrites sur un carnet de santé ou de vaccination. Dans ce cas, il n'y a pas lieu de prélever une sérologie.
- La sérologie : autant sa valeur est forte pour le diagnostic de la maladie, autant elle est faible après vaccination, notamment à distance de celle-ci. Elle est donc inutile après une seule dose reçue de vaccin, la deuxième dose de vaccin étant nécessaire pour assurer une protection clinique d'excellent niveau (vis-à-vis des trois maladies : rougeole, oreillons et rubéole). *A fortiori*, elle est encore plus inutile après deux doses reçues.

- retrospective cohort study. *BMC Public Health*, 2019;19:1490-1498.
28. Calendrier de vaccination français 2019 : solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/calendrier_vaccinal_mars_2019.pdf
 29. Global measles and rubella strategic plan: 2012–2020, midterm review. Organisation mondiale de la Santé, Genève, 2016.
 30. apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/44855/9789241503396_eng.pdf?sequence=1
 31. AMENDOLA A, BUBBA L, PIRALLA A *et al.* Surveillance and vaccination coverage of measles and rubella in Northern Italy. *Hum Vaccin Immunother*, 2015;11:206-213.
 32. BIELLIK R, DAVIDKIN I, ESPOSITO S *et al.* Slow progress in finalizing measles and rubella elimination in the European region. *Health Aff*, 2016;35:322-332.
 33. DATTA SS, O'CONNOR PM, JANKOVIC D *et al.* Progress and challenges in measles and rubella elimination in the WHO European region. *Vaccine*, 2018;36:5408-5415.
 34. GRANT GB, DESAI S, DUMOLARD L *et al.* Progress towards control and elimination of rubella and congenital rubella syndrome - worldwide, 2000-2018. *Wkly Epidemiol Rec*, 2019;94:449-456.
 35. SNIADACK DH, CROWCROFT NS, DURRHEIM DN *et al.* Feuille de route pour une surveillance de la rougeole et de la rubéole conforme aux exigences d'élimination. *Wkly Epidemiol Rec*, 2017;92:97-116.
 36. BROWN KE, ROTA PA, GOODSON JL *et al.* Genetic characterization of measles and rubella viruses detected through global measles and rubella elimination surveillance, 2016-2018. *MMWR*, 2019;68:587-591.
 37. CHAN J, DEY A, WANG H *et al.* Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: rubella 2008-2012. *Commun Dis Intell*, 2015;39:E19–E26.
 38. WHITNEY C. Benefits from immunization during the vaccines for children program era - United States, 1994–2013. *MMWR*, 2014;63:352-355.
 39. GRANT GB, DESAI S, DUMOLARD L *et al.* Progress toward rubella and congenital rubella syndrome control and elimination - Worldwide, 2000-2018. *MMWR*, 2019;68:855-859.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les rotavirus



E. PRIVAT, A. MARTINOT
Urgences pédiatriques,
CHU et Université de LILLE.

■ La découverte des rotavirus

Alors que de nombreux virus entériques avaient été découverts dans les années 1950-1960, aucun germe connu n'était encore identifié en 1973 dans plus de 20 % des gastroentérites aiguës (GEA) [1]. Cette année-là, Ruth F. Bishop, virologue australienne, identifiait en microscopie électronique de nouvelles particules virales de la famille des *Reoviridae* dans les cellules épithéliales duodénales d'enfants atteints de GEA [2]. La pathogénicité de ces nouveaux virus semblait attestée par le fait qu'ils n'étaient plus identifiés après guérison des enfants et n'étaient retrouvés sur aucune biopsie duodénale d'enfants sains [2]. En 1974, la même équipe identifiait ces virus dans les selles d'enfants atteints de GEA [3], puis ces virus étaient observés dans de nombreux pays sur tous les continents et se révélaient ubiquitaires, très répandus chez de nombreux mammifères ou certains oiseaux. Le nom initialement

proposé par Ruth F. Bishop était "duovirus" en raison de la localisation duodénale et de la double capsidie [1]. Le nom de "rotavirus" a été retenu plus tard sur suggestion de Thomas H. Flewett en raison de leur structure en rayon de roue (*rota* en latin) [4].

Ces rotavirus (RV) sont des virus non enveloppés, à ARN double brin segmenté. Le génome est constitué de 11 segments d'ARN codant pour 6 protéines structurales (VP1 à VP4, VP6, VP7) et 6 protéines non structurales (NSP1 à NSP6) très impliquées dans la virulence et la pathogénicité [5]. Les protéines VP6 forment la couche intermédiaire de la capsidie et portent les antigènes déterminant 7 groupes distincts de A à G. Seuls les groupes A (très majoritaires), B et C sont présents chez l'homme. Les protéines VP4 (spicules) et la glycoprotéine VP7 forment la couche externe et constituent les antigènes de capsidie respectivement de type P et G qui induisent la production d'anticorps neutralisants. 5 types G (G1 à G4 et G9) et 3 types P (P[4], P[6], P[8]), avec des combinaisons G1P[8], G2P[4], G3P[8], G4P[8], et G9P[8], sont responsables de plus de 90 % des GEA à RV chez l'homme, avec des disparités selon les régions et les années en France. Des cas de transmission interspèces peuvent être à l'origine de réassortants entre l'homme et l'animal [5].

■ Transmission, pathogénicité et gravité des rotavirus

La transmission de ces virus se fait avant tout par voie féco-orale interhumaine, directe par les mains ou indirecte par les contacts avec des surfaces souillées, notamment à l'hôpital [6]. Les RV sont

très résistants, pouvant survivre longtemps sur toutes sortes de surfaces. Ils sont très contagieux du fait de leur excrétion importante dans les selles alors même qu'un faible inoculum peut suffire à déclencher une infection et de leur présence dans les selles dès la période pré-diarrhéique ce qui renforce la difficulté de prévenir leur transmission. Cette prévention repose sur l'hygiène des mains (lavage avant et après chaque soin, si possible avec une solution hydroalcoolique), des sanitaires et de toutes les surfaces, et sur des mesures d'isolement en milieu hospitalier.

Les RV ont un tropisme pour les entérocytes des villosités de l'intestin grêle [7]. Ils se fixent sur la membrane baso-latérale pour pénétrer dans le cytoplasme, se répliquer et provoquer la lyse des entérocytes infectés, créant une malabsorption et libérant les particules virales qui vont infecter les cellules adjacentes [5]. Mais la diarrhée est aussi de nature osmotique et sécrétoire. Les RV inhibent l'activité des disaccharidases de la bordure en brosse, entraînant l'accumulation des disaccharides non absorbables dans la lumière intestinale à l'origine d'une diarrhée osmotique [7]. Les RV diminuent l'activité du transporteur SGLT1 (absorption couplée sodium-glucose), inhibant ainsi la réabsorption de l'eau. Enfin, la glycoprotéine virale NSP4 induit une augmentation du calcium intracellulaire activant la sécrétion de chlore et d'eau, et participe avec l'activation du système nerveux entérique à une diarrhée sécrétoire [8].

La gravité tient avant tout aux conséquences d'une diarrhée profuse, souvent associée à des vomissements itératifs, pouvant aboutir à une déshydratation et, dans les cas les plus graves,

à un état de choc hypovolémique et au décès. Un risque accru de déshydratation ou de décompensation d'une maladie chronique est observé sur des terrains à risque : âge < 6 mois, dénutrition, prématurité ou retard de croissance intra-utérin, iléostomie, maladie de Hirschsprung, déficit immunitaire, mucoviscidose, drépanocytose, maladie métabolique, diabète, insuffisance surrénale, insuffisance rénale chronique [9].

Des premières tentatives vaccinales aux deux principaux vaccins actuels

La recherche de vaccins contre les RV administrés par voie orale était fondée sur l'hypothèse qu'un vaccin vivant atténué pourrait générer une réponse immunologique similaire à l'infection naturelle sans provoquer de symptômes et fournir ainsi une protection contre la maladie. L'objectif de la vaccination était avant tout de prévenir les formes graves de GEA du nourrisson, survenant le plus souvent à l'occasion du premier épisode d'infection à RV. Au début des années 1980, la première génération de vaccins utilisait des souches animales atténuées, mais l'efficacité de ces vaccins animaux monovalents était le plus souvent insuffisante et aucun n'a été commercialisé au terme des essais cliniques, à l'exception d'un vaccin développé en Chine (*LLR, Lanzhou lamb rotavirus vaccine*) [10]. Les vaccins de seconde génération sont produits à partir de souches recombinées humain-animal atténuées ou d'une souche humaine atténuée. Breveté en 1991 et homologué en 1998, un vaccin élaboré à partir d'une souche de rotavirus du singe Rhésus recombinée avec trois souches de RV humain était commercialisé aux États-Unis après des essais cliniques ayant montré une efficacité de 82 à 91 % contre les GEA graves à RV. Mais ce vaccin a été retiré du marché américain moins d'une année après et 1,5 million de doses administrées, en raison d'une augmentation d'invagination intestinale aiguë (IIA)

après la première dose (1 cas pour 10 000 enfants vaccinés) [10].

Les efforts pour le développement d'un vaccin se sont poursuivis et deux vaccins vivants atténués administrés par voie orale ont été commercialisés depuis 2004 pour l'immunisation active des nourrissons à partir de 6 semaines et diffusés dans le monde :

- un vaccin pentavalent réassortant humain (génotypes G1, G2, G3, G4 et P[8]) -bovin (souche WC3) administré en 3 doses [11];
- un vaccin monovalent (souche atténuée RIX4414 de génotype G1P[8] d'origine humaine), administré en 2 doses [12].

Pour le vaccin pentavalent réassortant humain, il est préférable que le schéma de vaccination en 3 doses soit terminé à l'âge de 20-22 semaines. Si nécessaire cependant, la troisième dose peut être faite jusqu'à l'âge de 32 semaines. Pour le vaccin monovalent, le schéma de vaccination en 2 doses sera préférentiellement administré avant l'âge de 16 semaines et doit être terminé avant l'âge de 24 semaines.

Compte tenu de l'histoire du vaccin élaboré à partir d'une souche de rotavirus du singe Rhésus, ces deux vaccins ont fait d'emblée l'objet d'essais pivots sur de très importantes populations (plus de 60 000 nourrissons) pour bien évaluer leur sécurité [11, 12]. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont des diarrhées, des vomissements, une fièvre ou une irritabilité. L'invagination intestinale aiguë est en revanche très rare (moins de 1 cas sur 10 000 vaccinés).

Pour les deux, une efficacité vaccinale constamment supérieure à 85 % a été montrée contre les formes graves de GEA à RV et les hospitalisations dans les pays riches, que ce soit en Europe, aux États-Unis, en Amérique latine et en Asie [10-13]. Cette efficacité était moindre dans les pays pauvres d'Afrique ou d'Asie, autour de 60 %, mais avec un

gain de mortalité et de morbidité supérieur du fait d'une incidence plus élevée de formes sévères [10]. Ces vaccins, inscrits au calendrier vaccinal de nombreux pays européens, ne sont pas recommandés dans le calendrier vaccinal français et ne sont pas remboursés (cf. encadré "Le saviez-vous?"). Enfin, d'autres vaccins existent mais de diffusion limitée à quelques pays : deux vaccins en Inde, préqualifiés par l'OMS et distribués par l'alliance GAVI, et un au Vietnam.

Épidémiologie des infections à rotavirus en l'absence de vaccination

Les RV constituent toujours, dans les pays ne recommandant pas une vaccination de routine des nourrissons, des agents majeurs des GEA du jeune enfant, tant par leur fréquence que par leur gravité, particulièrement lors du premier épisode d'infection chez de jeunes nourrissons. Les RV restent les agents les plus fréquents des GEA, avec en Europe un caractère saisonnier, le pic épidémique se situant en hiver au mois de février et mars. L'infection à RV est pratiquement inévitable et touche avec prédilection les nourrissons de 6 mois à 2 ans. La quasi-totalité des enfants a été contaminée au moins une fois à l'âge de 5 ans. Plus de 90 % des enfants ont des anticorps anti-RV, partout dans le monde. Ce qui n'empêche pas les infections à RV d'être récidivantes, le plus souvent par différents sérotypes. À l'âge de 2 ans, près d'un enfant sur 10 a été infecté jusque 5 fois. Avant l'âge de 3 mois, les infections sont le plus souvent asymptomatiques.

En France, on évaluait l'incidence à 300 000 infections par an chez les moins de 5 ans, plus de 130 000 consultations en ville, près de 20 000 hospitalisations [14, 15]. Il persiste encore une mortalité faible mais évitable liée au RV : 10 à 15 décès par an en France [14, 15], 200 à 250 décès en Europe [16]. Dans le monde, il était estimé pour la période

LE SAVIEZ-VOUS ?

La longue histoire des vaccins contre les rotavirus en France (fig. 1)

L'histoire débute mal aux États-Unis où un premier vaccin oral vivant atténué contre les infections à RV, mis sur le marché en 1998, est retiré début 2000 en raison d'un risque accru d'invagination intestinale aiguë de l'ordre de 10 à 20 cas pour 100 000 nourrissons vaccinés. Il faut attendre ensuite 2006 pour que deux autres vaccins oraux obtiennent une AMM européenne et soient commercialisés en France. Le Conseil supérieur d'hygiène publique de France (CSHPF), dans un premier avis en 2006, "tout en prenant acte que le vaccin a démontré une bonne efficacité à titre individuel constate au regard de l'épidémiologie que le mode de prise en charge des diarrhées aiguës doit encore être amélioré [...] recommande, dans un premier temps, de différer la recommandation de la vaccination RV systématique pour les nourrissons de moins de 6 mois et, dans un second temps, de réévaluer cet avis après deux ans..." Dès 2007, les sociétés savantes européennes et françaises prennent position en faveur de cette vaccination. De nombreux pays la mettent en place (États-Unis, Autriche, Belgique, Finlande, pays d'Amérique latine). L'efficacité de ces vaccins se confirme "sur le terrain" en diminuant le nombre d'hospitalisations, de passages aux urgences, de consultations, d'infections nosocomiales et, dans les pays en voie de développement, en diminuant la mortalité.

En 2010, le Haut Conseil de la santé publique (HCSP) réévalue la situation mais ne se prononce pas encore en faveur d'une recommandation, en soulignant trois éléments : la présence de circovirus porcine (dont il sera par la suite démontré qu'il n'est pas pathogène pour l'homme), un signal faible d'augmentation du risque d'IIA dans les 7 jours suivant la première dose de vaccin et l'absence attendue d'effet sur la mortalité des nourrissons compte tenu du faible nombre de décès en France. Les données d'efficacité et de sécurité, notamment l'absence d'augmentation des IIA aux États-Unis dans les 3 ans suivant le démarrage de la vaccination de routine s'accumulant, le HCSP reconsidère son avis en novembre 2013 et émet cette fois une recommandation de vaccination de routine des jeunes nourrissons. Mais cette vaccination n'a pas le temps d'être inscrite au calendrier vaccinal français, l'admission au remboursement des vaccins et la fixation de leur prix n'étant pas encore déterminées, et la commission de transparence émettant même le 1^{er} avril 2015 un avis de service médical rendu insuffisant pour une vaccination de routine. Le HCSP décide, peu de temps après, de suspendre sa recommandation dans un avis publié le 7 mai 2015, au vu d'un rapport de pharmacovigilance indiquant deux cas d'enfants décédés d'IIA, dont l'analyse ultérieure montrera les particularités exceptionnelles de prise en charge pour l'un (retard majeur de la prise en charge) et l'imputabilité très discutable pour l'autre (IIA après la 3^e dose du vaccin). À ce jour, de nombreux pays nous entourant pratiquent une vaccination de routine des nourrissons. En France, cette vaccination ne figure pas parmi les recommandations vaccinales en vigueur et n'est pas remboursée.

2000-2003 que la mortalité par diarrhée aiguë chez les enfants de moins de 5 ans était plus importante que celle causée par le sida, le paludisme et la rougeole réunis. Les GEA à RV tuaient environ 600 000 enfants par an et étaient responsables de 2,3 millions d'hospitalisations (40 % des hospitalisations pour GEA chez les moins de 5 ans) et 23 millions de consultations dans le monde avant la vaccination [10, 16]. Ces infections à RV participent pour une grande part à la saturation hivernale des capacités d'accueil des services d'urgences et de pédiatrie des hôpitaux et à la désorganisation du système de Santé, notamment en France où il existe fréquemment un chevauchement avec les épidémies de grippe ou de VRS. L'impact est aussi économique avec des coûts directs

(consultations, traitements, hospitalisations, transports) estimés à 28 millions d'euros annuels en France [14]. Mais les coûts les plus importants pour la Société sont les coûts indirects, surtout en raison des arrêts de travail : en Europe, les parents prenaient en moyenne 3 à 7 jours d'arrêt de travail selon les pays quand leur enfant était pris en charge en soins primaires [17]. Le montant était estimé en France à 279 000 journées/an, ce qui représente un coût total supérieur à 100 millions d'euros. À noter que ces coûts indirects ne sont pas pris en compte dans le calcul de la balance coût/bénéfice en France, contrairement à d'autres pays comme par exemple aux États-Unis. Enfin, l'impact sur la vie familiale est également notable : les parents rapportent une grande anxiété

au cours des GEA, jugent la maladie grave, et décrivent pertes de sommeil et retentissement important sur la vie familiale [18].

Les RV sont une cause majeure de diarrhées nosocomiales (31 à 87 % des causes de diarrhées nosocomiales), avec une prévalence estimée à 3,6 % des hospitalisations du jeune enfant, du fait de leur grande contagiosité, de leur transmission féco-orale, de leur présence dans les selles en période présymptomatique et de la fréquence des formes asymptomatiques de l'infection chez de très jeunes nourrissons [19]. La cause première d'hospitalisation de ces GEA nosocomiales est une bronchiolite chez des nourrissons plus jeunes que dans les infections communautaires.

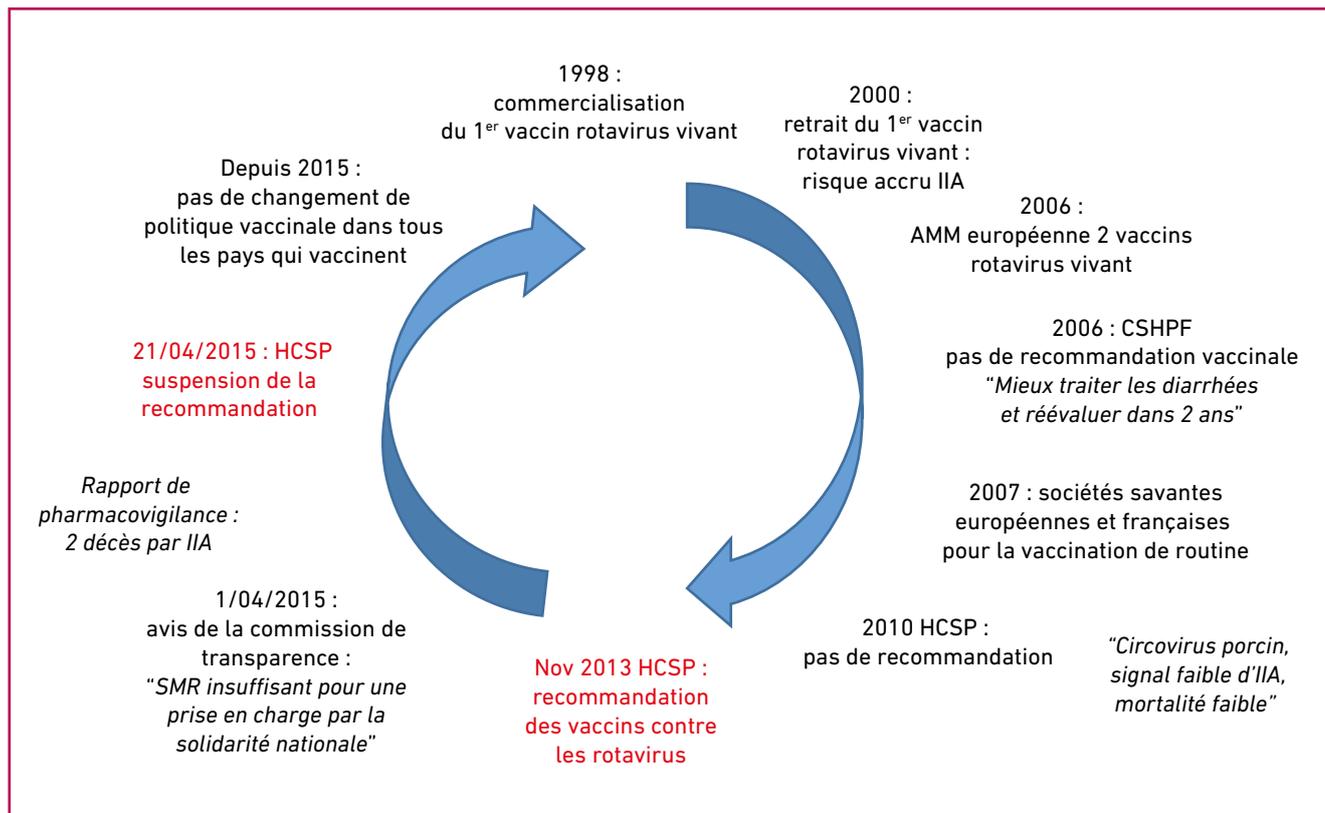


Fig. 1 : La longue histoire des vaccins contre les rotavirus en France. AMM: autorisation de mise sur le marché; CSHPF: Conseil supérieur d'hygiène publique de France; HCSP: Haut Conseil de la santé publique; IIA: invagination intestinale aiguë; SMR: service médical rendu.

Épidémiologie des infections à rotavirus dans les pays vaccinant en routine les nourrissons

Une majorité de pays européens proches de la France vaccinent en routine les nourrissons : Allemagne, Royaume-Uni, Belgique, Italie, Autriche, pays scandinaves (hors Danemark). Des taux de couverture vaccinale élevés compris entre 85 et 96 % y ont été rapidement obtenus [20, 21]. Les taux d'efficacité vaccinale sur les formes graves de GEA observée dans les essais cliniques se sont confirmés "en vie réelle" dans ces pays européens. Non seulement on observe une réduction importante des hospitalisations et des consultations, mais aussi un décalage dans le temps du pic d'incidence qui, très diminué, est également retardé et ne se superpose plus en Europe

au pic de VRS et/ou de grippe [20, 22]. L'impact favorable de la vaccination sur des indicateurs de qualité des soins a été démontré dans les hôpitaux belges en lien avec une moindre suroccupation des structures hospitalières [23]. Les nourrissons atteints sont plus âgés d'environ 2 mois. Dans les pays ayant une couverture vaccinale élevée, on observe une réduction du nombre de GEA chez les enfants trop jeunes ou trop âgés pour être vaccinés variant de 17 à 76 % selon les études et les niveaux de couverture vaccinale [24], ainsi qu'une diminution des GEA nosocomiales évaluée à 76 % aux États-Unis et en Australie témoignant d'une protection de groupe [24, 25]. Le taux de couverture vaccinale constitue un élément déterminant de l'efficacité sur le terrain de ces vaccins et notamment de cette protection de groupe qui apparaît pour des taux supérieurs à 65 % [20].

En Afrique et en Asie, malgré des taux d'efficacité vaccinale inférieurs, entre 50 et 80 % selon les pays, l'impact en termes de mortalité et de morbidité est majeur, ces pays totalisant plus de 85 % de la mortalité par diarrhée aiguë. La diffusion de ces vaccins y est rendue plus difficile par la nécessité de préserver la chaîne du froid au cours du transport, par la fenêtre vaccinale relativement étroite et par son coût, mais l'alliance GAVI y a financé le développement de cette vaccination [10].

Les études d'impact et de surveillance ont, pour certaines, montré que les deux vaccins étaient associés à une légère augmentation du risque d'IIA de 1 à 3 cas additionnels pour 100 000 vaccinations dans la première semaine suivant l'administration de la première dose, ce que n'avaient pas montré les essais

cliniques [26]. L'OMS a néanmoins conclu que les bénéfices de la vaccination étaient largement supérieurs au faible risque d'IIA. Il était estimé par exemple au Mexique que la vaccination prévenait 33 décès et 280 hospitalisations liés aux GEA à RV pour chaque décès ou hospitalisation par IIA liée au vaccin. De plus, ce sur-risque d'IIA semble plus que compensé par une réduction globale de l'incidence des IIA dans les pays vaccinant. Ainsi, une étude récente montrait une réduction de 28 % des IIA durant la première année de vie en Allemagne cinq ans après le début de la vaccination de masse avec un taux de couverture vaccinale de 80 % [22]. Cela pourrait s'expliquer par le rôle des infections à RV dans la survenue de cas d'IIA. L'absence de recommandation dans certains pays européens, et notamment la France, est encore en partie expliquée par ces craintes sur le risque accru d'IIA [21].

Autres effets potentiels des vaccins contre les rotavirus

Des manifestations extra-digestives des infections à RV ont été décrites, notamment neurologiques avec la description de rares cas de méningo-encéphalites ou une fréquence accrue de convulsions, mais aussi des cas de myosite, d'hépatite, et le déclenchement de manifestations auto-immunes [10]. L'impact des vaccins est influencé par des facteurs génétiques de l'hôte et des interactions avec le microbiote intestinal. Ces manifestations doivent être prises en compte dans l'évaluation des bénéfices de la vaccination. Une réduction d'environ 20 % de l'incidence des convulsions dans l'année suivant la vaccination a été observée notamment aux États-Unis [27] mais n'a pas été confirmée dans d'autres pays comme le Royaume-Uni ou l'Espagne.

Enfin, il a été récemment montré que les vaccins contre les rotavirus pourraient être efficaces pour lutter contre la résistance à l'immunothérapie de certains cancers de l'enfant et de l'adulte. Ces vac-

cins ont en effet démontré une capacité à infecter préférentiellement les cellules cancéreuses en comparaison aux cellules normales et à provoquer la mort immunogénique de ces cellules cancéreuses [28].

BIBLIOGRAPHIE

1. DAVIDSON GP, BISHOP RF, TOWNLEY RR *et al.* Importance of a new virus in acute sporadic enteritis in children. *Lancet*, 1975;1:242-246.
2. BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH *et al.* Virus particles in epithelial cells of duodenal mucosa from children with acute non-bacterial gastroenteritis. *Lancet*, 1973;2:1281-1283.
3. BISHOP RF, DAVIDSON GP, HOLMES IH *et al.* Detection of a new virus by electron microscopy of faecal extracts from children with acute gastroenteritis. *Lancet*, 1974;1:149-151.
4. FLEWETT TH, BRYDEN AS, DAVIES H *et al.* Relation between viruses from acute gastroenteritis of children and newborn calves. *Lancet*, 1974;2:61-63.
5. ESTES MK, COHEN J. Rotavirus gene structure and function. *Microbiol Rev*, 1989;53:410-449.
6. ANSARI SA, SATTAR SA, SPRINGTHORPE VS *et al.* Rotavirus survival on human hands and transfer of infectious virus to animate and nonporous inanimate surfaces. *J Clin Microbiol*, 1988;26:1513-1518.
7. LUNDGREN O, SVENSSON L. Pathogenesis of rotavirus diarrhea. *Microbes Infect*, 2001;3:1145-1156.
8. TIAN P, ESTES MK, HU Y *et al.* The rotavirus nonstructural glycoprotein NSP4 mobilizes Ca²⁺ from the endoplasmic reticulum. *J Virol*, 1995;69:5763-5772.
9. GUARINO A, ASHKENAZI S, GENDREL D *et al.* European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition/European Society for Pediatric Infectious Diseases evidence-based guidelines for the management of acute gastroenteritis in children in Europe: update 2014. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2014;59:132-152.
10. YEN C, TATE JE, PATEL MM *et al.* Rotavirus vaccines Update on global impact and future priorities. *Hum Vaccines*, 2011;7:1282-1290.
11. VESIKARI T, MATSON DO, DENNEHY P *et al.* Safety and efficacy of a pentavalent human-bovine (WC3) reassortant rotavirus vaccine. *N Engl J Med*, 2006;354:23-33.
12. RUIZ-PALACIOS GM, PÉREZ-SCHAEL I, VELÁZQUEZ FR *et al.* Safety and efficacy of an attenuated vaccine against severe rotavirus gastroenteritis. *N Engl J Med*, 2006;354:11-22.
13. VESIKARI T, KARVONEN A, PRYMULA R *et al.* Efficacy of human rotavirus vaccine against rotavirus gastroenteritis during the first 2 years of life in European infants: randomised, double-blind controlled study. *Lancet*, 2007;370:1757-1763.
14. MELLIEZ H, BOELLE P-Y, BARON S *et al.* Morbidité et coût des infections à rotavirus en France. *Med Mal Infect*, 2005;35:492-499.
15. Haut Comité de la Santé Publique. Avis relatif à la vaccination contre les rotavirus des nourrissons de moins de six mois. 28 mai 2010. <https://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=151>
16. PARASHAR UD, BURTON A, LANATA C *et al.* Global mortality associated with rotavirus disease among children in 2004. *J Infect Dis*, 2009;200:S9-15.
17. GIAQUINTO C, VAN DAMME P, HUET F *et al.* Costs of community-acquired pediatric rotavirus gastroenteritis in 7 European countries: the REVEAL Study. *J Infect Dis*, 2007;195:S36-44.
18. MAST TC, DEMURO-MERCON C, KELLY CM *et al.* The impact of rotavirus gastroenteritis on the family. *BMC Pediatr*, 2009;9:11.
19. GLEIZES O, DESSELBERGER U, TATOCHENKO V *et al.* Nosocomial Rotavirus infection in European countries: a review of the epidemiology, severity and economic burden of hospital-acquired rotavirus disease. *Pediatr Infect Dis*, 2006;25:S12-S21.
20. BURNETT E, JONESTELLER C, TATE J *et al.* Global impact of Rotavirus vaccination on childhood hospitalizations and mortality from diarrhea. *J Infect Dis*, 2017;215:1666-1672.
21. POELAERT D, PEREIRA P, GARDNER R *et al.* A review of recommendations for rotavirus vaccination in Europe: Arguments for change. *Vaccine*, 2018;36:2243-2253.
22. MARQUIS A, KOCH J. Impact of Routine Rotavirus Vaccination in Germany: Evaluation Five Years After Its Introduction. *Pediatr Infect Dis J*, 2020;39:e109-116.
23. STANDAERT B, ALWAN A, STRENS D *et al.* Improvement in hospital Quality of Care (QoC) after the introduction of

- rotavirus vaccination: An evaluation study in Belgium. *Hum Vaccines Immunother*, 2015;11:2266-2273.
24. PRELOG M, GORTH P, ZWAZL I *et al*. Universal Mass Vaccination Against Rotavirus: Indirect Effects on Rotavirus Infections in Neonates and Unvaccinated Young Infants Not Eligible for Vaccination. *J Infect Dis*, 2016;214:546-555.
25. ZLAMY M, KOFLER S, ORTH D *et al*. The impact of Rotavirus mass vaccination on hospitalization rates, nosocomial Rotavirus gastroenteritis and secondary blood stream infections. *BMC Infect Dis*, 2013;13:112.
26. GLASS RI, PARASHAR UD. Rotavirus vaccines - Balancing intussusception risks and health benefits. *New Engl J Med*, 2014;370:568-570.
27. PAYNE DC, BAGGS J, ZERR DM *et al*. Protective association between rotavirus vaccination and childhood seizures in the year following vaccination in US children. *Clin Infect Dis*, 2014;58:173-177.
28. SHEKARIAN T, SIVADO E, JALLAS AC *et al*. Repurposing rotavirus vaccines for intratumoral immunotherapy can overcome resistance to immune checkpoint blockade. *Sci Transl Med*, 2019;11:eaat5025.

E. Privat n'a pas de lien d'intérêt. A. Martinot a déclaré des liens d'intérêt avec Pfizer, GSK vaccins, MSD, Sanofi-Pasteur en tant que consultant, intervenant ou auditeur invité.

Les papillomavirus humains



S. HANTZ

Université de Limoges, INSERM, RESINFIT, U1092 ;
CHU, Service de Bactériologie-Virologie-Hygiène, LIMOGES.

■ Découverte des HPV

Les lésions induites par des papillomavirus (HPV pour *human papillomavirus*) étaient déjà connues dans l'Antiquité, certaines descriptions par des médecins grecs et romains remontant à 500 ans avant J.-C. Leur origine infectieuse n'a pas échappé à ceux qui les ont décrites, mais elles ont été assimilées à des formes de syphilis ou de blennorrhagie. L'évidence de leur contagiosité a été décrite au cours du XIX^e siècle par J. F. Payne, médecin anglais, qui constata le développement de lésions verruqueuses sur ses doigts après avoir cureté les verrues de l'un de ses patients. Parallèlement, dès 1842, A. Rigoni-Stern, médecin italien de Vérone, mettait en évidence pour la première fois le rôle potentiel du comportement sexuel et du statut marital dans le développement du cancer du col après avoir observé que les patientes décédées d'un cancer du col de l'utérus étaient rarement vierges ou nonnes. Cependant, la responsabilité d'un agent infectieux dans la genèse de telles lésions était encore loin d'être évoquée.

Il va falloir attendre le début du XX^e siècle pour que la nature virale de l'agent responsable des lésions verruqueuses humaines soit évoquée. En effet, l'inoculation d'un filtrat acellulaire issu de lésions préalablement broyées permet la transmission de la maladie chez l'Homme. Dans les années 1950, les premières particules virales sont mises en évidence en microscopie électronique dans les lésions verruqueuses. Le virus n'étant pas cultivable *in vitro*, c'est l'essor de la biologie moléculaire à la fin du XX^e siècle qui permettra d'entreprendre une étude des propriétés des différents papillomavirus humains par l'intermédiaire du clonage des gènes viraux.

Progressivement, de nombreux travaux démontrent la pluralité des HPV et la spécificité de leur pouvoir pathogène. Dans les années 1970-1980, Harald zur Hausen objective le lien entre cancer du col et infection à papillomavirus humains, ce qui lui permet de recevoir le prix Nobel de médecine en 2008. Une classification des différents génotypes d'HPV a ensuite pu être établie en fonction du type de lésion et de son risque évolutif. Actuellement, la recherche de ces virus et leur typage doit ainsi conduire à une meilleure prévention du risque d'apparition de lésions cancéreuses, en parallèle du développement de stratégies vaccinales.

■ Caractéristiques virologiques

Les HPV sont de petits virus nus appartenant à la famille des *Papillomaviridae*, dont le génome est constitué d'un ADN circulaire bicaténaire d'environ 8 000 paires de bases. Il comporte peu de gènes répartis sur une région précoce E

(pour *Early*) codant les protéines non structurales E1, E2, E4, E5, E6 et E7 et une région tardive L (pour *Late*) codant les protéines de capsides L1 et L2. Les protéines E6 et E7 sont impliquées dans le potentiel oncogène des HPV. La protéine L1 a la capacité de s'autoassembler spontanément pour former des pseudo-particules virales (VLP, *virus-like particles*). Portant les épitopes majeurs neutralisants spécifiques de type, elle est utilisée pour la fabrication des vaccins.

Plus de 200 génotypes viraux ont été caractérisés, dont 120 infectent les épithéliums muqueux (ano-génital et oropharyngé) et cutanés de l'Homme, avec un tropisme plus ou moins marqué pour les muqueuses ou le revêtement cutané selon le génotype en cause [1]. Seuls certains génotypes possèdent des propriétés oncogéniques. La classification du Centre international de recherche contre le cancer (CIRC) les regroupe selon leur potentiel oncogène [2] : haut risque (HPV-HR), potentiellement ou probablement haut risque (HPV-pHR) ou bas risque (HPV-BR). Parmi l'ensemble des génotypes, HPV 16 est le plus oncogène, impliqué dans la majorité des cas de cancers. On retrouve ensuite fréquemment les HPV 18, 31, 33, 45, 52 et 58. Il est actuellement admis que les HPV seraient à l'origine d'environ 5 % de l'ensemble des cancers au niveau mondial chez l'homme et la femme : cancers ano-génitaux et des voies aérodigestives supérieures (VADS) [3].

Épidémiologie des infections à HPV

La transmission des HPV muqueux est principalement directe, notamment par

contacts sexuels directs lors de pénétration (génitale ou anale) ou lors de rapports orogénitaux, voire simplement lors de contacts intimes peau à peau. Lors des contacts sexuels, il ne faut pas négliger le risque de contamination par voie indirecte par l'intermédiaire des doigts ou d'objets contaminés (sextoys, sous-vêtements) en raison des capacités de persistance de ces virus dans l'environnement [4].

L'infection par les HPV survenant très précocement dès les premiers contacts sexuels, le pic de l'infection se situe avant 25 ans. Le risque de contracter une infection à HPV est plus important pour les hommes à partir d'une femme infectée que pour les femmes à partir d'un homme infecté. Les taux d'incidence des transmissions sont respectivement de 12,3 pour 1 000 personnes/mois pour les hommes *versus* 7,1 pour les femmes. Ces données sont liées au fait que les hommes développeraient rarement des anticorps après une infection naturelle à HPV et que ces anticorps ne confèreraient pas de protection efficace contre une infection ultérieure au même type.

Une transmission de la mère à l'enfant est également possible lors de l'accouchement par voie naturelle à partir de lésions génitales, notamment de condyloles. Le risque essentiel est le développement de papillomes laryngés chez l'enfant.

La prévalence mondiale des infections par HPV dans les frottis du col de l'utérus normaux est d'environ 12 %, avec une grande disparité géographique. Cette prévalence augmente avec la gravité des lésions du col pour atteindre 100 % dans les cancers du col. Il existe aussi une variation de prévalence en fonction de l'âge, qui est de l'ordre de 20 % chez les jeunes femmes de 18 à 25 ans et de moins de 10 % chez les femmes de plus de 65 ans.

La prévention des infections à HPV est très compliquée même lors de rapports

sexuels protégés, car le préservatif n'est qu'une mesure barrière imparfaite du fait de la localisation multifocale des HPV, de quantités de virus souvent très importantes au niveau des lésions et de leur transmission indirecte possible.

Histoire naturelle et poids de l'infection à HPV

Plus de 6 000 cancers sont dus aux HPV par an en France, soit 2 % de l'ensemble des cancers. L'infection par un HPV-HR est l'étape indispensable au développement des cancers HPV-induits. Cependant, seules les infections persistantes sont à l'origine du développement des lésions précancéreuses et des cancers [5]. La persistance est favorisée notamment par la présence d'un HPV de génotype 16, un âge plus élevé, l'existence d'une immunodépression ou d'une grossesse, la co-infection avec d'autres agents d'infections sexuellement transmissibles (Herpès simplex, Chlamydia, gonocoque) et le tabagisme (**fig. 1**).

Au niveau du col de l'utérus, les infections régressent spontanément dans plus de 90 % des cas à 3 ans chez les femmes de moins de 30 ans. La clairance

diminue avec l'âge pour être de l'ordre de 40 à 60 % chez la femme plus âgée. L'efficacité de la réponse immune est vraisemblablement à l'origine de cette différence. Les infections à HPV-HR peuvent conduire au développement de lésions intraépithéliales de bas grade (LSIL pour *low-grade squamous intraepithelial lesion*). Ces lésions de bas grade possèdent un fort potentiel de régression spontanée suite à la clairance virale, suivie d'une régression lésionnelle. En cas de persistance virale, la progression lésionnelle peut se poursuivre et conduire au développement de lésions de haut grade (HSIL pour *high-grade squamous intraepithelial lesion*), qui sont considérées comme des lésions précancéreuses. Elles présentent également un potentiel de régression, mais plus faible que pour les lésions de bas grade.

Le dernier stade évolutif est celui de cancer, épidermoïde ou adénocarcinome. Chaque année, 2 920 nouveaux cas de cancers sont diagnostiqués en France, à l'origine de 1 117 décès par an. Au niveau mondial, le cancer du col de l'utérus est le quatrième cancer le plus courant chez la femme (570 000 nouveaux cas estimés en 2018), ce qui représente 7,5 % de tous les décès par cancer chez les femmes.

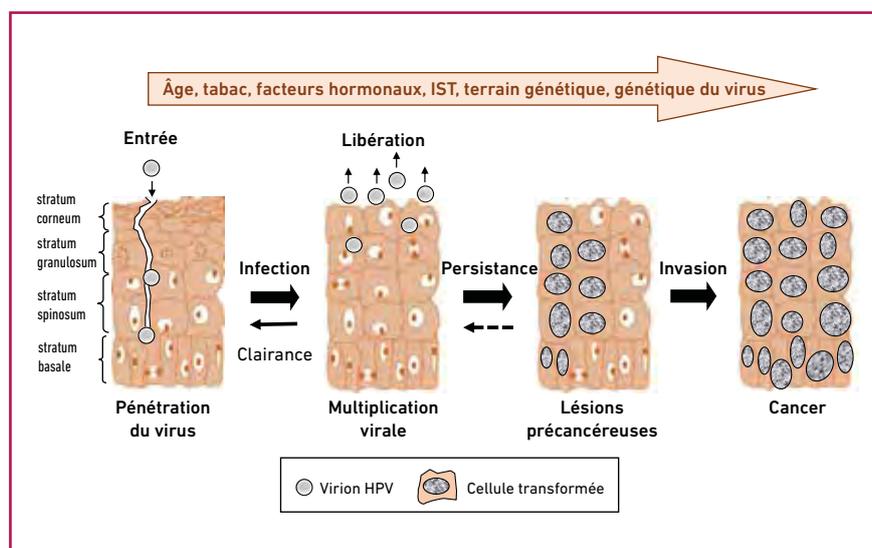


Fig. 1 : Physiopathologie du développement de cancer du col, de l'infection par un HPV-HR à la transformation tumorale.

Le poids de l'infection à HPV-HR n'est pas limité au col de l'utérus. Suite à une infection par un HPV-HR au niveau de l'ensemble de la sphère ano-génitale, des lésions de haut grade et des cancers peuvent se développer. Au niveau de l'anus, le cancer du canal anal est retrouvé de façon plus fréquente chez les patients vivant avec le VIH au stade SIDA que dans la population générale. Les femmes sont plus fréquemment touchées que les hommes (ratio 3:1). L'infection par un HPV-HR (très majoritairement l'HPV 16) est à l'origine de 85 % des cancers dans cette localisation, représentant près de 1 500 cas par an. Les cancers de la vulve et du vagin (environ 190 cas par an en France) surviennent quant à eux à un âge plus avancé (> 70 ans). Au niveau de la vulve, l'implication d'un HPV-HR est évaluée à 20 %, tandis que 70 % des cancers du vagin sont dus à un HPV-HR (répartition des génotypes proche de celle retrouvée dans les cancers du col). Les cancers du pénis sont les moins fréquents (90 cas/an en France) et sont dus à un HPV-HR dans environ 30 % des cas [6].

Au niveau de la sphère ORL, les HPV sont impliqués dans le développement de près de 1 700 cancers des voies aéro-digestives supérieures en France par an, les hommes étant plus touchés que les femmes (75 vs 25 % des cas). Ces cancers liés aux HPV représentent environ 30 % de l'ensemble des cancers ORL. Le génotype 16 est largement prédominant dans ces lésions.

Parallèlement aux lésions précancéreuses et aux cancers, l'infection par des HPV-BR est à l'origine du développement de condylomes (près de 10 000 cas annuels en France tous sexes confondus). Parmi les HPV-BR, les HPV 6 et 11 sont responsables de 90 % de ces lésions. Bien que sans risque oncogène, ces infections à HPV-BR représentent un poids psychologique et économique important du fait d'une prise en charge difficile (traitements longs et douloureux) et d'un retentissement sur la qualité de vie. Au niveau des VADS, on peut retrouver des

papillomes laryngés, prédominant chez l'enfant, où leur caractère récurrent et leur possibilité de dissémination pose des problèmes. Ils peuvent être à l'origine de difficultés respiratoires lorsqu'ils obstruent le larynx.

Prévention primaire par la vaccination

1. Principe

Devant l'existence d'une réponse immunitaire naturelle post-infection permettant une clairance virale dans plus de 90 % des cas chez la femme jeune, la piste d'un vaccin à progressivement vu le jour. Les premiers travaux se sont orientés sur l'utilisation de VLP, issues de l'autoassemblage de la protéine de capside L1 produite en système de levures ou de baculovirus. Ces VLP possèdent les mêmes capacités antigéniques que les capsides virales avec une spécificité dépendante du génotype dont est issue la protéine L1 (**fig. 2**). Ainsi, une VLP composée à partir de la protéine L1 d'HPV 16 permettra d'induire la production d'anticorps anti-HPV 16. La protection conférée est donc spécifique du/des types introduits dans le vaccin. Ne comportant pas de séquence génomique, elles sont dénuées de tout risque infectieux ou oncogène. Suite à l'injection des VLP,

la réponse immunitaire induit la production de titres élevés d'anticorps neutralisants dans la circulation, qui vont transsuder à travers les muqueuses génitales pour neutraliser le virus à la surface des épithéliums.

Trois vaccins à base de VLP ont été développés, avec comme objectif commun de protéger au minimum contre les HPV 16 et 18 (**tableau I**). Le vaccin quadrivalent est dirigé contre les HPV 16 et 18, ainsi que les HPV à bas risque 6 et 11, avec une formulation à base de sels d'aluminium. Le vaccin bivalent est dirigé contre les HPV 16 et 18 uniquement et comporte un adjuvant original, le ASO₄, qui permet d'induire une production d'anticorps plus importante avec de plus faibles doses d'antigènes comparé aux adjuvants classiques à base de sels d'aluminium. Cependant, ces 2 vaccins présentent le même niveau d'efficacité de protection vis-à-vis de l'apparition des lésions indépendamment de l'adjuvant utilisé. Ils ont maintenant plus de 10 ans de recul en termes d'utilisation, leur autorisation de mise sur le marché (AMM) datant de 2006 et 2007 respectivement. Plus récemment, un vaccin nonavalent a obtenu une AMM en 2015 pour étendre la protection vaccinale des sujets vaccinés. Cinq valences (31, 33, 45, 52, 58) ont été ajoutées au vaccin quadrivalent, permettant d'augmenter le taux théorique de

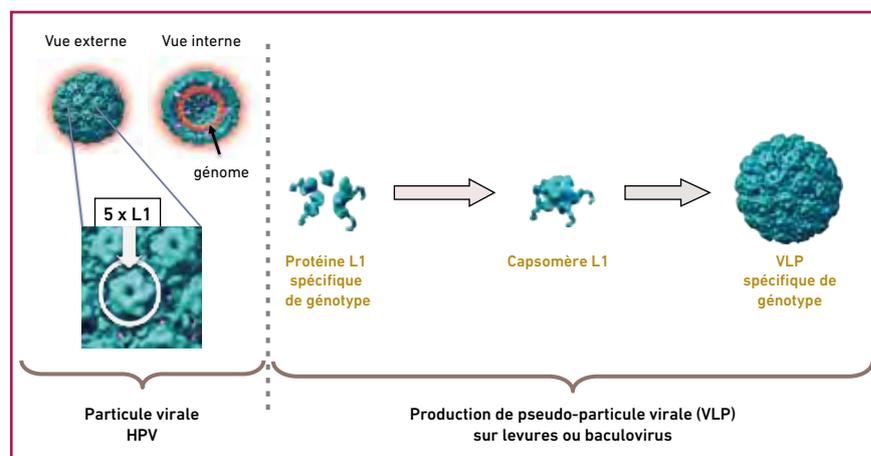


Fig. 2 : Production des pseudo-particules virales (VLP) contenues dans les vaccins contre les papillomavirus. Comparaison avec la structure d'une particule virale infectieuse.

	Vaccin bivalent	Vaccin quadrivalent	Vaccin nonavalent
Antigènes	VLP HPV 16, 18	VLP HPV 6, 11, 16, 18	VLP HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Système d'expression	Baculovirus	Levure	Levure
Adjuvant (µg)	AS04: MPL (50); hydroxyde d'aluminium (500)	AAHS (225)	AAHS (500)
Recommandations (doses)	Filles: 11-14 ans (2) Filles: 15-19 ans (3)	Filles-garçons: 11-13 ans (2) Filles-garçons: 14-19 ans (3) HSH jusqu'à 26 ans (3)	Filles-garçons: 11-14 ans (2) Filles-garçons: 15-19 ans (3) HSH jusqu'à 26 ans (3)
Particularités	Non recommandé chez les hommes	Arrêt de commercialisation en décembre 2020	Avis favorable HAS 2017

Tableau I : Caractéristiques des vaccins HPV. HAS : Haute Autorité de santé ; HSH : homme ayant des relations sexuelles avec des hommes ; MPL : monophosphoryl lipide A ; VLP : *virus-like particle*.

Cancer	Fréquence des HPV-HR	Protection par un vaccin ciblant les HPV 16, 18	Protection par un vaccin ciblant les HPV 16, 18, 31, 33, 45, 52, 58
Col	100 %	72,9 %	89,1 %
Vulve	15,9 %	84,4 %	94,3 %
Vagin	70,2 %	72,6 %	87,1 %
Anus	87,1 %	91,5 %	94,4 %
Pénis	29 %	78,9 %	90,7 %

Tableau II : Contribution de différents types de HPV-HR au développement de cancers.

cancers du col prévenus par la vaccination de 70 à 90 % (**tableau II**). Le vaccin quadrivalent n'est plus commercialisé depuis le 31 décembre 2020, les recommandations des autorités françaises étant de le remplacer par le vaccin nonavalent.

2. Efficacité, durée de protection et tolérance

Du fait de l'histoire naturelle des lésions cancéreuses dues aux HPV (plus de 10 ans entre l'infection et l'apparition de cancers), les premières études de vie réelle se sont limitées à démontrer l'efficacité des vaccins HPV à prévenir les infections puis les lésions de bas grade

et les condylomes. Progressivement, des études ont démontré une efficacité sur les lésions précancéreuses et ce n'est qu'en 2018 qu'ont été publiées les premières données sur l'efficacité des vaccins HPV en termes de prévention des cancers. Depuis la mise au point du vaccin HPV, des cohortes de plus de 10 000 patientes ont permis de valider l'efficacité de la vaccination HPV avec les vaccins quadrivalent et bivalent, non seulement sur la prévention de l'infection mais aussi sur la protection vis-à-vis des lésions précancéreuses.

On observe actuellement les preuves d'efficacité en vie réelle, notamment

dans les pays comme l'Australie où la vaccination HPV a été implémentée très tôt en vaccinant toute une classe d'âge. Suite à l'introduction du vaccin en 2007, une quasi-disparition des infections à HPV 6/11/16/18 chez les femmes de 18 à 24 ans (baisse de 93 % de leur prévalence entre 2005 et 2015) [7] et une réduction importante des lésions précancéreuses dans les cohortes concernées par le programme de vaccination ont pu être mises en évidence [8].

L'impact de la vaccination sur le cancer du col a également été montré dans des pays ayant un registre de cancers exhaustifs comme en Suède, où l'analyse des registres a montré une réduction significative du risque de cancer du col après vaccination HPV de 88 % (IC 95 % : 66-100 %) lorsque la vaccination était initiée avant l'âge de 17 ans et de 53 % (IC 95 % : 25-73 %) si la vaccination était initiée entre 17 et 30 ans [9]. Cette étude en vie réelle confirme donc la nécessité de vacciner le plus tôt possible, permettant ainsi d'obtenir la meilleure immunogénicité.

Ces données confortent les premières études d'immunogénicité chez les filles et garçons de 10 à 14 ans, qui avaient démontré une réponse d'autant plus forte que l'on vaccinait les individus précocement [10]. De plus, une vaccination précoce induit une persistance des anticorps pendant au moins 10 ans avec la même intensité [11]. Avec près de 15 ans de recul, l'ensemble de ces résultats confirme l'absence de nécessité d'une dose de rappel.

Une méta-analyse portant sur 2 essais cliniques avec le vaccin quadrivalent et 3 essais avec le vaccin bivalent a mis en évidence une protection croisée partielle vis-à-vis de certains génotypes, plus importante pour le vaccin bivalent mais à des niveaux très variables en fonction des génotypes. Mais à ce jour, il faut considérer que la protection croisée est négligeable et qu'il vaut mieux se tourner vers des vaccins contenant plus de

LE SAVIEZ-VOUS ?

De la découverte des HPV dans le cancer du col à une prévention des cancers par la vaccination

1974 : Harald zur Hausen émet l'hypothèse de l'existence des HPV dans le cancer du col.

1980-1985 : publications sur le lien entre HPV et cancer du col.

1991 : à Brisbane (Australie), mise au point des VLP (*virus-like particles*) capables d'induire une réponse immunitaire.

2001 : démonstration des premières preuves d'efficacité des vaccins à base de VLP.

2006 : mise sur le marché du 1^{er} vaccin anti-HPV (AMM États-Unis et Europe).

2008 : prix Nobel de médecine pour Harald Zur Hausen.

2014 : mise sur le marché d'un vaccin HPV visant à protéger contre près de 90 % des cancers du col.

2018 : 1^{re} démonstration d'efficacité en vie réelle d'une protection contre le cancer du col grâce aux vaccins HPV à base de VLP.

Harald zur Hausen (1936-)

Après des études de médecine à l'Université de Bonn puis de Hambourg et de Düsseldorf, et avec une attirance pour la microbiologie et les maladies infectieuses, il obtient, en 1961, un poste à l'Institut de microbiologie de Düsseldorf où, pendant 3 ans, il étudie les modifications induites par les virus sur les chromosomes. Afin d'améliorer ses connaissances en virologie, il part ensuite aux États-Unis, à l'hôpital pour enfants de Philadelphie dans le laboratoire du Pr Henle, spécialisé dans le virus d'Epstein-Barr (EBV). De retour en Allemagne en 1969, il est accueilli à l'Institut de virologie de Würzburg pour continuer à travailler sur le rôle oncogène de l'EBV.

En 1972, il est nommé professeur de virologie à l'Université d'Erlangen-Nuremberg. C'est alors qu'il commence à s'intéresser au cancer du col de l'utérus, avec l'idée prémonitrice qu'un virus pourrait en être responsable. L'HSV-2 est à cette époque considéré comme l'agent étiologique probable. 5 ans plus tard, il rejoint l'université de Fribourg et poursuit ses recherches sur le cancer du col de l'utérus. Contrairement aux idées qui prévalent alors, il postule que les papillomavirus humains jouent un rôle dans cette maladie. Il démontre qu'il existe plusieurs types de papillomavirus, ces différences de types pouvant expliquer les différences de lésions observées (condylomes, lésions précancéreuses et cancers). Au début des années 1980, zur Hausen conforte ses vues en parvenant à isoler deux types de papillomavirus humains (HPV 16 et 18) dans des biopsies provenant de patientes atteintes d'un cancer du col de l'utérus. La corrélation qu'il supposait entre les papillomavirus et le cancer du col de l'utérus est désormais établie.

En 1983, zur Hausen est nommé directeur scientifique du Centre de recherche allemand sur le cancer, à Heidelberg, fonction qu'il occupera jusqu'en 2003. Ses travaux ont conduit plus tard au développement d'un vaccin préventif contre le cancer du col de l'utérus et lui ont valu, en 2008, le prix Nobel de physiologie ou médecine, qu'il partage avec les Français Luc Montagnier et Françoise Barré-Sinoussi, codécouvreurs du virus du sida.

valences pour augmenter le niveau de protection.

Quant au vaccin nonavalent, l'immunogénicité induite contre les génotypes 16, 18, 6 et 11 est comparable à celle du vaccin quadrivalent, aussi bien chez la

femme que chez l'homme, et les données d'efficacité sont très prometteuses [12]. Les données d'efficacité clinique en vie réelle attendues entre 2020 et 2030 montreront donc vraisemblablement encore une meilleure efficacité sur la prévention des lésions précancéreuses et des

cancers avec le vaccin nonavalent. Par ailleurs, il n'a pas été observé de remplacement de types d'HPV dans les populations vaccinées [13].

La tolérance aux vaccins est très satisfaisante avec essentiellement des

POINTS FORTS

- L'infection à HPV du col utérin est très fréquente, surtout avant 30 ans, mais est transitoire dans la majorité des cas.
- L'infection persistante par un HPV-HR est nécessaire au développement du cancer.
- HPV 16 est retrouvé dans la majorité des cancers HPV-dépendants.
- La stratégie de prévention des cancers HPV-dépendants repose sur la vaccination des 2 sexes avant l'âge des premiers rapports sexuels.
- La recherche des HPV-HR se fait par méthode moléculaire dans le cadre de la prévention secondaire du cancer du col.

douleurs au site d'injection, sans effet indésirable majeur et sans impact sur l'issue des grossesses. Les études de pharmacovigilance n'ont pas montré de surrisque de maladies auto-immunes ou démyélinisantes chez les femmes vaccinées. Cependant, une étude réalisée en France, complétée par les données de l'Assurance Maladie, a montré une légère augmentation du risque de syndrome de Guillain-Barré, cette donnée méritant d'être vérifiée sur une plus longue durée d'évaluation [14]. Cette augmentation du risque n'a pas été retrouvée dans de larges études de qualité ayant évalué spécifiquement cette problématique (Angleterre et États-Unis) et le Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale (GACVS) a conclu, en 2017, qu'un risque supérieur à un cas par million de doses pouvait être exclu [15].

3. Stratégies vaccinales

Toutes les premières études reposaient sur l'administration de 3 doses de vaccins à 0, 1 ou 2 mois et 6 mois, dont le schéma d'administration dépend du vaccin choisi (respectivement le vaccin bivalent et le vaccin quadrivalent). Cependant, plusieurs études récentes ont démontré que le vaccin HPV était déjà très efficace avec 1 ou 2 doses. Une étude danoise a rapporté une efficacité comparable de 1, 2 ou 3 doses vis-à-vis

des CIN3 + [16] et une étude américaine a retrouvé une prévalence des 4 types d'HPV présents dans le vaccin quadrivalent de 7,4 % chez les femmes non vaccinées comparée à 1,7, 1,0 et 1 % chez les femmes vaccinées avec respectivement 1, 2 ou 3 doses [17].

Les indications de la vaccination ont évolué depuis la mise sur le marché des vaccins HPV en France. Après une première période pendant laquelle le vaccin était indiqué uniquement chez les jeunes filles de 14 ans puis en rattrapage jusqu'à 23 ans, l'âge de vaccination a été abaissé à 11 ans en 2012, rejoignant ainsi les indications de la plupart des pays. Depuis 2021, la vaccination est également recommandée pour les garçons. Elle est donc indiquée chez toutes les filles et tous les garçons de 11 à 14 ans et en rattrapage chez les jeunes filles de 15 à 19 ans révolus non encore vaccinées.

Le schéma vaccinal comporte :

- pour le vaccin quadrivalent : 2 doses espacées de 6 mois entre 11 et 13 ans révolus ; 3 doses après ;
- pour le vaccin nonavalent : 2 doses espacées de 6 à 13 mois entre 11 et 14 ans révolus ; 3 doses après.

Suite à son arrêt de commercialisation le 31 décembre 2020, le vaccin quadrivalent cède la place au vaccin nona-

valent tel que préconisé dans l'avis du Haut Conseil de la santé publique de février 2017 afin d'augmenter l'efficacité théorique de la vaccination. Le vaccin bivalent est actuellement recommandé uniquement pour compléter un schéma initié avec ce vaccin, avec un schéma vaccinal comportant deux doses espacées de 6 mois entre 11 et 14 ans révolus ou selon un schéma 0, 1 et 6 mois (3 doses) entre 15 et 19 ans révolus.

Des recommandations particulières ont été émises pour les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à l'âge de 26 ans avec un vaccin quadrivalent (avant 2021) ou nonavalent selon un schéma vaccinal à 3 doses (0, 2 et 6 mois). Chez les patients immunodéprimés, la vaccination est recommandée chez les garçons comme les filles aux mêmes âges que dans la population générale, avec un rattrapage jusqu'à l'âge de 19 ans révolus et selon un schéma à 3 doses.

Ces dernières recommandations chez les garçons reposent sur des données d'efficacité vis-à-vis de lésions génitales ou anales chez l'homme (89,3 % d'efficacité de la vaccination quadrivalente pour la prévention de l'apparition des verrues génitales et 77,5 % en per-protocole pour prévenir l'apparition d'une dysplasie anale) pourtant déjà assez anciennes, mais qui vont permettre d'augmenter la couverture vaccinale et de limiter la circulation des génotypes contenus dans ces vaccins.

4. Importance de la couverture vaccinale

En France, plusieurs freins se sont succédés pour limiter la couverture vaccinale et empêcher d'observer les données d'efficacité vues dans les pays où la couverture vaccinale a pu rapidement dépasser les 70 %. Très tôt, il avait été prédit que le moment idéal pour obtenir la meilleure protection contre les maladies liées aux HPV est d'agir avant l'exposition aux HPV. Des études ont montré que la vaccination avant le

premier contact sexuel pouvait prévenir plus de 90 % des infections, anomalies et lésions précancéreuses liées aux HPV, alors que la vaccination après l'exposition ne prévient qu'environ 50 à 60 % des infections. Taira *et al.* ont élaboré un modèle de transmission de la maladie et suggèrent que la vaccination des jeunes filles de 12 ans constitue la solution la plus efficace et la plus rentable contre le cancer du col de l'utérus [18]. Cependant, la stratégie initiale française a été de vacciner les jeunes filles à 14 ans.

Par la suite, de nombreuses déclarations médiatiques sur le risque de survenue de maladies démyélinisantes ont fait le lit d'une perte de confiance de la population dans ce vaccin. Après de telles déclarations, de nombreuses années sont nécessaires pour réinstaurer la confiance envers le vaccin HPV, ce d'autant que la défiance des Français vis-à-vis de l'ensemble des vaccins est importante, comme cela a été montré dans l'étude de Larson *et al.* [19].

Enfin, des efforts supplémentaires doivent être déployés pour promouvoir la sensibilisation autour des infections à HPV, ainsi que les caractéristiques de protection et de sécurité de la vaccination HPV.

Prévention secondaire par le dépistage

Quel que soit le niveau de couverture vaccinale, il faut garder à l'esprit que la vaccination HPV ne permet pas d'assurer une protection contre 100 % des lésions précancéreuses et cancéreuses étant donné que la protection est spécifique de type et que l'ensemble des HPV oncogènes ne sont pas inclus dans les valences vaccinales. Il est donc essentiel de compléter la prévention primaire vaccinale par une prévention secondaire permettant le dépistage des lésions précancéreuses et des cancers.

Le dépistage n'est actuellement envisagé que dans le cadre de la prévention du

cancer du col, seule lésion induite dans 100 % des cas par un HPV à HR oncogène. Pour les autres lésions dues aux HPV, aucun dépistage n'est actuellement envisagé. Après plusieurs décennies de dépistage basé sur l'analyse cytologique du frottis cervico-utérin, le dépistage repose depuis 2020 sur le test HPV en première intention chez les femmes de plus de 30 ans. Ce test permettant de détecter des HPV-HR est plus sensible que la cytologie pour détecter des lésions de haut grade et a une valeur prédictive négative proche de 100 %, ce qui permet d'envisager un espacement des tests de dépistage supérieur à celui de la cytologie.

En pratique, la stratégie actuelle de dépistage basée sur les recommandations de la Haute Autorité de santé (HAS) en juillet 2019 doit s'organiser de la façon suivante chez les femmes de 25 à 65 ans (quel que soit le statut vaccinal HPV) [20]: entre 25 et 29 ans, analyse cytologique tous les 3 ans (après deux frottis normaux à un an d'intervalle) puis, de 30 à 65 ans, test HPV-HR tous les 5 ans. L'examen peut se réaliser chez un gynécologue, une sage-femme, un médecin traitant ou dans un laboratoire. En cas de résultat positif du test HPV, le test de triage recommandé est la cytologie cervico-utérine réalisée sur le même prélèvement (cytologie réflexe). En cas de résultat normal, la recherche d'HPV est réitérée après un an; si cette nouvelle recherche est négative, un test HPV est recommandé 5 ans après. Pour les femmes de 25 à 29 ans, le test HPV est également recommandé en test de triage quand la cytologie cervico-utérine, réalisée en dépistage primaire, est anormale, selon les recommandations de l'Institut national du cancer (INCa) de décembre 2016 [21].

Enfin, hors d'un contexte de dépistage, la recherche d'HPV-HR peut s'avérer pertinente, notamment dans l'évaluation pronostique et la prise en charge des cancers de l'oropharynx mais également dans les lésions intra-épithéliales anales, où il pourrait être intéressant de distinguer la présence d'HPV 16 par génotypage du

fait de sa fréquence très élevée dans ce type de lésions, ce qui présenterait une meilleure spécificité pour détecter des lésions de haut grade que la détection d'un panel d'HPV-HR.

Conclusion

Avec 80 % de risque d'être infectée au cours d'une vie chez une femme, l'infection par un HPV est une des infections les plus fréquentes du fait de la très forte contagiosité de ces virus. Le risque lié à cette infection est de développer un cancer lorsque persiste un HPV à haut risque oncogène. Ces cancers ont un poids considérable, représentant près de 5 % de l'ensemble des cancers au niveau mondial. La réponse immunitaire permet la clairance de l'infection dans plus de 90 % des cas chez la femme jeune mais diminue avec l'âge.

On peut envisager de diminuer considérablement leur prévalence grâce à une vaccination ciblant les génotypes les plus fréquemment impliqués dans le développement de cancers. Plus de 10 ans après le lancement de la vaccination HPV chez les jeunes filles, des résultats spectaculaires ont déjà été observés dans les pays ayant obtenu un taux de couverture de plus de 70 %. L'objectif d'une vaccination universelle est maintenant de réduire la circulation des HPV ciblés par la vaccination afin de prévenir les lésions et cancers associés chez les filles et les garçons et, à terme, d'éradiquer ces génotypes, à condition d'arriver à vaincre l'hésitation vaccinale encore très présente en France.

BIBLIOGRAPHIE

1. DE VILLIERS EM. Cross-roads in the classification of papillomaviruses. *Virology*, 2013;445:2-10.
2. IARC. Human Papillomaviruses. *IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans*, 2012; 100B:255-313.

3. DE SANJOSÉ S, BROTONS M, PAVÓN MA. The natural history of human papillomavirus infection. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018;47:2-13.
4. LIU Z, RASHID T, NYITRAY AG. Penises not required: a systematic review of the potential for human papillomavirus horizontal transmission that is non-sexual or does not include penile penetration. *Sex Health*, 2016;13:10-21.
5. GIULIANO AR, NYITRAY AG, KREIMER AR *et al.* EUROGIN 2014 roadmap: differences in human papillomavirus infection natural history, transmission and human papillomavirus-related cancer incidence by gender and anatomic site of infection. *Int J Cancer*, 2015;136:2752-2760.
6. SHIELD KD, MARANT MICALLEF C, DE MARTEL C *et al.* New cancer cases in France in 2015 attributable to infectious agents: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Epidemiol*, 2018;33:263-274.
7. MACHALEK DA, GARLAND SM, BROTHERTON JML *et al.* Very low prevalence of vaccine human papillomavirus types among 18- to 35-year old Australian women 9 years following implementation of vaccination. *J Infect Dis*, 2018;217:1590-1600.
8. PATEL C, BROTHERTON JM, PILLSBURY A *et al.* The impact of 10 years of human papillomavirus (HPV) vaccination in Australia: what additional disease burden will a nonavalent vaccine prevent? *Euro Surveill*, 2018;23:1700737.
9. LEI J, PLONER A, ELFSTRÖM KM *et al.* HPV vaccination and the risk of invasive cervical cancer. *N Engl J Med*, 2020;383:1340-1348.
10. BLOCK SL, NOLAN T, SATTLER C *et al.*; Protocol 016 Study Group. Comparison of the immunogenicity and reactivity of a prophylactic quadrivalent human papillomavirus (types 6, 11, 16, and 18) L1 virus-like particle vaccine in male and female adolescents and young adult women. *Pediatrics*, 2006;118:2135-2145.
11. SCHWARZ TF, HUANG LM, VALENCIA A *et al.* A ten-year study of immunogenicity and safety of the AS04-HPV-16/18 vaccine in adolescent girls aged 10-14 years. *Hum Vaccin Immunother*, 2019;15:1970-1979.
12. JOURA EA, GIULIANO AR, IVERSEN OE *et al.*; Broad Spectrum HPV Vaccine Study. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med*; 2015;372:711-723.
13. GRAY P, PALMROTH J, LUOSTARINEN T *et al.* Evaluation of HPV type-replacement in unvaccinated and vaccinated adolescent females-Post-hoc analysis of a community-randomized clinical trial (II). *Int J Cancer*, 2018;142:2491-2500.
14. GRIMALDI-BENSOUDA L, ROSSIGNOL M, KONÉ-PAUT I *et al.*; PGRx-AD Study Group. Risk of autoimmune diseases and human papilloma virus (HPV) vaccines: Six years of case-referent surveillance. *J Autoimmun*, 2017;79:84-90.
15. Élargissement de la vaccination contre les papillomavirus aux garçons. Recommandation vaccinale, HAS, décembre 2019.
16. VERDOODT F, DEHLENDORFF C, KJÆR SK. Dose-related effectiveness of quadrivalent human papillomavirus vaccine against cervical intraepithelial neoplasia: A Danish nationwide cohort study. *Clin Infect Dis*, 2020;70:608-614.
17. MARKOWITZ LE, NALEWAY AL, KLEIN NP *et al.* human papillomavirus vaccine effectiveness against HPV infection: evaluation of one, two, and three doses. *J Infect Dis*, 2020;221:910-918.
18. TAIRA AV, NEUKERMANS CP, SANDERS GD. Evaluating human papillomavirus vaccination programs. *Emerg Infect Dis*, 2004;10:1915-1923.
19. LARSON HJ, DE FIGUEIREDO A, XIAHONG Z *et al.* The State of Vaccine Confidence 2016: global insights through a 67-country survey. *EBioMedicine*, 2016; 12:295-301.
20. Évaluation de la recherche des papillomavirus humains (HPV) en dépistage primaire des lésions précancéreuses et cancéreuses du col de l'utérus et de la place du double immunomarquage p16/Ki67, Recommandation en Santé Publique, HAS, juillet 2019.
21. Conduite à tenir devant une femme ayant une cytologie cervico-utérine anormale, Collection recommandations et référentiels, INCa, décembre 2016.

L'auteur a déclaré être expert auprès de la société MSD Vaccins.

Le virus respiratoire syncytial



J. BROUARD

Service de Pédiatrie médicale,
CHU de CAEN,
Groupe de Recherche sur l'Adaptation
Microbienne (GRAM 2.0), EA 2656,
Normandie Université, UNICAEN, CAEN.

Le virus respiratoire syncytial (RSV) appartient à la famille des *Pneumoviridae*. Celle-ci intègre le genre *Orthopneumovirus* dont le RSV humain (HRSV) et les *Métopneumovirus* dont le MPV humain (HMPV). Les virus de cette famille possèdent des caractéristiques structurales et fonctionnelles communes, ils sont aussi représentés par de nombreux virus animaux dont les atteintes miment souvent celles humaines.

Quelques caractéristiques concernant le virus respiratoire syncytial [1]

Le HRSV est un virus ayant une enveloppe lipidique dérivée de la membrane cytoplasmique, celle-ci entoure une nucléocapside renfermant un génome constitué d'un acide ribonucléique (ARN) simple brin de polarité négative (ARN non codant). Celui-ci est composé de 10 gènes transmis à partir d'un seul promoteur en 10 ARN messagers codant

chacun pour un polypeptide, à l'exception du gène M_2 qui code pour 2 protéines (M_{2-1} , M_{2-2}). Les protéines sont organisées en 4 groupes :

- protéines de surface transmembranaires : F, G, SH ;
- protéines associées à l'ARN génomique pour former la nucléocapside : N, P, L, M_{2-1} ;
- protéine de matrice non glycosylée à l'interface entre la ribonucléoprotéine et l'enveloppe : M ;
- protéines non structurales accumulées dans les cellules infectées mais non présentes dans le virion : NS1, NS2.

La glycoprotéine G facilite l'attachement à la membrane cellulaire, la protéine F permet l'attachement et la fusion avec la cellule. La protéine M permet l'assemblage, la maturation et, au niveau de la membrane, le bourgeonnement du virion à la surface de la cellule hôte. La protéine L est l'ARN polymérase viral, la phosphoprotéine P et la protéine M_2 sont nécessaires à la transcription des ARN messagers viraux. Les protéines non structurales (NS1, NS2) ne sont présentes que durant le cycle viral.

Plusieurs récepteurs cellulaires ont été identifiés, évoquant une certaine redondance. La protéine F intervenant dans le mécanisme de fusion présente une conformation différente tridimensionnelle pré-fusionnelle et post-fusionnelle. Cela a une importance dans l'élaboration d'anticorps monoclonaux anti-F thérapeutiques. Le rat du cotonnier est un modèle pour la recherche vaccinale et médicamenteuse, cependant, il présente peu le phénotype clinique de l'infection humaine et son anatomie respiratoire ainsi que ses réponses immunitaires diffèrent. Les primates non humains sont

de bons modèles mais peu accessibles, l'agneau est un modèle satisfaisant car sensible aux infections à RSV avec des symptômes respiratoires et des lésions proches de l'humain.

Deux sous-groupes de RSV antigéniques phylogénétiquement distincts existent (A, B) [2]. Leur co-circulation est habituelle avec une dominance respective variable selon les années. Les génotypes révèlent une grande variabilité de la séquence nucléotidique du gène G, le gène F est plus stable.

La pertinence de l'identification du RSV en l'absence de traitement antiviral ciblé dépend de l'objectif choisi. Elle est indiscutable pour les données épidémiologiques car le phénotype clinique de l'atteinte virale n'est pas suffisamment spécifique entre les virus à tropisme respiratoire. Elle est également recommandée lors d'infections respiratoires sévères afin de limiter d'éventuelles investigations invasives, voire une antibiothérapie à l'aveugle. Enfin, elle facilite, en milieu hospitalier, la gestion des flux de patients concernant le risque nosocomial (*cohorting*). En raison du mode de transmission du RSV et de sa multiplication depuis le pôle apical des cellules épithéliales respiratoires, l'écouvillonnage nasopharyngé est parfaitement adapté s'il est bien réalisé. La recherche virale peut également se réaliser sur du matériel issu d'une aspiration nasopharyngée ou d'un lavage bronchoalvéolaire. Cette identification se réalise habituellement par la mise en évidence d'antigènes viraux (immunofluorescence ou immunoenzymatique) ou par les techniques de biologie moléculaire du génome viral (PCR simplex ou multiplex). Pour le

praticien, y compris extra-hospitalier, les tests rapides d'orientation diagnostique (TROD) sont utilisables au chevet du patient. Seul un résultat positif est interprétable par leur bonne spécificité, mais leur sensibilité reste inférieure aux techniques moléculaires.

Physiopathologie de l'atteinte virale [3, 4]

La transmission du RSV se fait par voie nasale : inhalée ou manipulée par contact des objets souillés. *In vivo*, le RSV infecte préférentiellement les cellules épithéliales respiratoires, *in vitro*, d'autres lignées cellulaires peuvent être infectées permettant d'effectuer des cultures virales révélant l'effet cytopathogène caractéristique : syncytium dans la cellule infectée.

L'infection de l'épithélium cilié déclenche un afflux local de cellules immunitaires, initialement les *Natural Killer* (NK) et les polynucléaires, puis les lymphocytes T auxiliaires (TCD4) et cytotoxiques (TCD8). La clairance du virus résulte de la réponse des TCD8 et de la réponse immunitaire humorale. L'atteinte respiratoire est due à l'effet cytopathogène direct mais surtout dominée par les phénomènes inflammatoires induits. Il existe une dysfonction ciliaire, une hypersécrétion de mucus, un œdème et un infiltrat inflammatoire péri-bronchiolaire amenant une obstruction des bronchioles sans suppléance collatérale chez le nourrisson. Les phénomènes bronchospastiques ne sont pas au premier plan.

La réponse immunitaire diffère selon l'âge de l'hôte, l'immaturation immunitaire du nourrisson semble favoriser une réponse inappropriée des TCD4 de type T *helper* 2 (Th2). La protéine G, responsable de l'attachement, induit la synthèse d'anticorps neutralisants. Les lymphocytes T spécifiquement activés par la glycoprotéine G sont de type Th2. La protéine G synthétisée dans la cellule

infectée lors de la réplication virale est sécrétée en partie sous forme soluble (Gs) [5]. Cette protéine soluble est sécrétée avant l'apparition des virions néosynthétisés. La synthèse excessive des Gs pourrait constituer un leurre au système immunitaire et induire une réponse Th2 excessive. Les protéines non structurales NS1 et NS2, chez les bovins, antagonisent la réponse cellulaire antivirale médiée par les interférons alpha (IFN α) et bêta (IFN β). D'autre part, NS1 et NS2 freinent l'induction post-virale d'IFN β [6]. Ces résultats sur modèle animal améliorent la compréhension de la pathogénicité et l'immunogénicité du RSV. Le déficit de la réponse Th1 semble plus important que l'exacerbation d'une réponse Th2. Le RSV active plusieurs facteurs de transcription avec synthèse d'IL6, d'IL8, de GCSF et de NF κ B. Cela contribue à la cascade inflammatoire et au recrutement cellulaire au sein du site de l'infection.

Aspects de l'atteinte respiratoire par le RSV chez l'enfant

1. Données épidémiologiques

Les épidémies virales sont liées aux caractéristiques du virus lui-même et à l'hôte qui permet la multiplication puis la transmission du virus, cela dans un environnement où la promiscuité et les relations socio-familiales interviennent fortement. Par ailleurs, le contexte saisonnier, outre les caractéristiques météorologiques (température, humidité, pollution...), influence cet environnement (sortie à l'extérieur, maintien au domicile, promiscuité). Le HRSV est un virus strictement humain qui, sous des latitudes tempérées, provoque des épidémies automno-hivernales. Dans les régions tropicales, la circulation est soit endémique, soit avec deux pics saisonniers [7]. La réapparition du RSV à chaque épidémie reste inexplicée, l'hypothèse d'un réservoir humain est la plus vraisemblable.

Le RSV est un pathogène respiratoire majeur des jeunes enfants. Il est admis que 70 % des enfants sont infectés durant leur première année de vie et 100 % avant l'âge de 2 ans. La fréquence de contamination des nourrissons varie peu entre les épidémies mais l'expression clinique de cette infection est très différenciée d'une forme asymptomatique à une défaillance respiratoire aiguë. Il existe peu de preuves de l'influence du génotype du RSV [8] mais l'expression clinique pourrait dépendre de la charge virale [9]. La réponse immunitaire protège mal contre une réinfection, le taux d'attaque est proche de 40 % pour toute personne exposée sans protection. Cependant, l'existence d'anticorps anti-RSV limite la gravité de la maladie. La morbi-mortalité associée aux infections à RSV chez les sujets âgés est méconnue [10].

Les données épidémiologiques mondiales retiennent annuellement 33,1 millions d'infections respiratoires basses liées au RSV et 3,2 millions d'hospitalisations [11]. Environ 45 % des décès hospitaliers liés au RSV concernent les enfants de moins de 6 ans. Cette létalité, évaluée entre 100 000 et 150 000 chaque année, concerne majoritairement les pays à faibles ressources et reste marginale en Europe. Aux États-Unis, on évalue à 60 000 les hospitalisations annuelles chez les enfants de moins de 5 ans et à 2,1 millions les prises en charge urgentes de premier recours [12].

Les bases de données hospitalières de 7 pays européens, avec une définition identique de l'atteinte, ont été exploitées [13]. Les hospitalisations liées au RSV chez les moins de 1 an fluctuent entre 20,5 et 22,3 pour 1 000 enfants et, chez les enfants âgés de 1 à 4 ans, elles fluctuent de 1,25 à 2,24 pour 1 000 enfants. Ces données ont été croisées avec celles des laboratoires de virologie en Finlande et en Écosse. Les pourcentages des admissions liées au RSV pour infections respiratoires basses selon l'âge sont : 40 à 45 % chez les nourrissons de moins de

LE SAVIEZ-VOUS ?

>>> La plupart des virus les plus dangereux infectant l'homme ont une origine zoonotique, à l'image de la grippe "espagnole" issue d'une souche aviaire, du SARS-CoV de la chauve-souris, du virus de l'immunodéficience humaine d'origine simienne. Certains hôtes intermédiaires ont été identifiés : SARS-CoV et civette, MERS-CoV et dromadaire, H1N1 et porc. L'infection peut être totalement asymptomatique chez eux. Les émergences et diffusions épidémiques sont le résultat d'une dynamique virale associée certes à des facteurs viraux mais aussi environnementaux, d'interactions avec le microbiome humain et sa réponse immunitaire, cela dans un contexte précis démographique et géographique. Il s'agit du concept *One Health* par lequel est mis en avant la prise de conscience des liens étroits entre la santé humaine, celle des animaux et l'état écologique global. Il vise à promouvoir une approche pluridisciplinaire et globale des enjeux sanitaires.

Le risque de franchissement de barrière d'espèce est permanent, comme en témoigne probablement la pandémie actuelle de la COVID-19. L'USAID (*United States Agency for International Development*) a coordonné une étude épidémiologique (PREDICT) initiée en 2009 à la suite de l'épidémie aviaire de 2005 avec le virus influenza A H5N1. Entre 2009 et 2019, cette étude a collecté plus de 140 000 prélèvements biologiques d'animaux suspects d'être de potentiels réservoirs. Parmi eux, 1 200 virus avaient un fort potentiel de franchissement à l'humain dont 160 nouveaux coronavirus. Le financement de ce programme a cessé en septembre 2019, l'administration politique de l'époque n'ayant pas jugé nécessaire la poursuite de programmes mondiaux de sécurité sanitaire. La pandémie SARS-CoV-2 a débuté en décembre de cette même année.

>>> Le RSV a été isolé pour la première fois en 1956 chez un chimpanzé présentant des signes respiratoires, alors nommé "agent du coryza du chimpanzé" [14]. L'année suivante, chez un enfant atteint de pneumonie, est isolé un virus identique antigéniquement. Il est alors appelé "virus respiratoire syncytial" en raison de son tropisme respiratoire et de son effet cytopathogène sur culture cellulaire, la fusion membranaire des cellules infectées entraînant de larges cellules plurinucléées *in vitro* (syncytia) [15]. Le RSV est le prototype des pneumovirus.

Depuis, d'autres membres de la famille ont été identifiés dans le monde animal : BRSV bovin, ORSV ovin, CRSV caprin, pneumovirus de la souris, virus de la rhinotrachéite de la dinde. Le BRSV possède de grandes similitudes structurales avec le HRSV mais n'a été identifié que dix ans après celui de l'homme [16]. Cependant, il semble qu'un franchissement de la barrière d'espèce des bovidés vers l'homme soit survenu au cours du Néolithique dans l'est de la Turquie lors de la première grande révolution de l'humanité : la sédentarisation et les premiers animaux domestiques, la domestication de l'auroch débutant il y a plus de 6 000 ans au pied des monts Taurus en Anatolie [17]. Contrairement au HRSV, nous disposons de plusieurs vaccins efficaces contre le BRSV, ce virus provoquant également de grandes épidémies d'atteintes respiratoires sévères chez les veaux et jeunes bovins. Le plus récent est issu d'un projet européen SAPHIR, c'est un vaccin sous-unitaire pré-F efficace en une seule injection. Nous attendons avec impatience une telle disponibilité pour nos nourrissons !

3 mois, 29 à 31 % chez ceux âgés de 3 à 5 mois, 12 à 17 % entre 6 et 11 mois et 4 à 8 % entre 1 et 4 ans. Les résultats sont assez similaires entre les différents pays européens et soulignent le poids sanitaire des infections à RSV chez les enfants de moins de 1 an.

En France, le RSV serait responsable chaque année de 15 à 20 000 hospitalisations et de 480 000 consultations pour les enfants de moins de 5 ans [18]. Une récente étude nationale fusionnant les données issues du PMSI (Programme de médicalisation des systèmes d'infor-

mation) et celles du réseau Sentinelles chez les enfants de moins de 5 ans, entre juillet 2010 et juin 2018, estime les excès d'hospitalisations liées à la circulation virale associée au RSV à près de 50 000. Cela correspond au tiers de toutes les hospitalisations avec un diagnostic d'infections respiratoires. La plupart des hospitalisations en excès attribuables au RSV concernent la population âgée de 0 à 2 mois avec un taux moyen de 1 500 hospitalisations en excès pour 100 000 personnes, ce qui correspond à 63 % de toutes les hospitalisations pour infection respiratoire (Clarisse Demont, *European*

Scientific Conference on Applied Infectious Disease Epidemiology, 2020).

Au total, le RSV est responsable d'un nombre notable d'hospitalisations chez les enfants âgés de moins de 5 ans, surtout chez ceux de 0 à 2 mois, représentant la plupart des hospitalisations pour motif respiratoire.

2. Phénotypes cliniques de l'atteinte

L'atteinte des voies respiratoires supérieures est quasi constante, généralement autolimitée, évoluant sur quelques jours.

POINTS FORTS

- Le RSV est un virus à ARN simple brin comportant 10 gènes.
- L'attachement du virus à la cellule cible épithéliale respiratoire dépend des protéines d'enveloppe F et G.
- Le mécanisme de la fusion implique un changement conformationnel de F.
- Virus très contagieux, 100 % des enfants sont infectés avant l'âge de 2 ans.
- Un tiers des hospitalisations infantiles pour infection respiratoire sont associées au RSV.
- Une atteinte respiratoire basse liée au RSV est associée au risque d'asthme préscolaire.
- Aucun traitement antiviral n'est disponible, la mise au point d'un vaccin est une priorité mondiale.

Mais celle-ci peut se compléter d'une atteinte des voies respiratoires inférieures, en particulier aux deux extrémités de la vie [19, 20] et chez ceux ayant des comorbidités [21].

La bronchiolite aiguë du nourrisson représente cette expression clinique mais n'est pas spécifique du RSV [22]. Cliniquement, après une incubation de 3 à 4 jours, l'enfant présente une rhinorrhée puis une toux souvent peu fébrile. Dans un tiers des cas, cette symptomatologie dépasse la sphère respiratoire haute pour progresser vers une atteinte des voies aériennes inférieures. Apparaissent alors tachypnée, mise en jeu des muscles respiratoires accessoires (tirage), retentissement sur l'alimentation secondaire aux difficultés respiratoires avec conséquences potentielles nutritionnelles voire de déshydratation. L'auscultation est alors souvent riche (râles crépitants et/ou bulleux, sibilances, *wheezing* audible à distance). La survenue d'apnées est particulièrement crainte chez le nourrisson de moins de 2 mois, surtout si prématuré, sa physiopathologie n'est pas univoque (centrale ? obstructive ?). Il n'y a pas de signes spécifiques radiologiques liés au RSV. La

guérison survient en quelques jours mais des complications précoces peuvent se révéler : bactériennes (otite moyenne aiguë purulente, pneumonie...), mécaniques (atélectasie, pneumothorax...), décompensation d'une pathologie préexistante (cardiopathie...). Les enfants nés avant 30 semaines de gestation sont à plus haut risque d'hospitalisation, de survenue de détresse respiratoire sévère et de récurrences sifflantes. Cependant, la majorité des nourrissons hospitalisés n'ont aucun facteur de risque sauf l'âge de survenue.

Les conséquences à plus long terme ne sont pas négligeables. Les études épidémiologiques soulignent l'association entre une symptomatologie sifflante secondaire à une infection à RSV durant l'enfance et le risque ultérieur de développer un asthme. La gravité de l'atteinte respiratoire semble être le principal facteur prédictif de récurrence durant les 13 premières années de vie [23]. Une méta-analyse de 15 études épidémiologiques comparant le devenir des nourrissons hospitalisés pour bronchiolites "RSV" *versus* ceux "RSV négatif" objective une élévation significative de l'incidence d'asthme infantile dans le

groupe infecté [24]. Parmi ces enfants hospitalisés la première année de vie, plus d'1 sur 5 développera un asthme dans ses cinq premières années [25]. L'existence d'une période de vulnérabilité respiratoire des atteintes virales est probable. Des modèles animaux ont démontré l'impact des agressions virales précoces sur la maturation immunitaire et l'atteinte de la fonction respiratoire. Chez l'enfant asthmatique, les virus sont les principaux déclencheurs d'une exacerbation. Il existe une synergie avec une exposition allergénique augmentant le risque d'admissions hospitalières en période épidémique.

Traitements

1. Non spécifiques

Les critères diagnostiques et les principes de prise en charge de l'*acute bronchiolitis in children* ont été publiés dans la première moitié du xx^e siècle [26]. À l'époque, les auteurs concluaient qu'il existait autant de traitements que d'équipes, cependant, la base restait la surveillance, l'hydratation et l'oxygénothérapie, affirmant que les autres traitements étaient futiles. En 2019, La Haute Autorité de santé (HAS), en lien avec le Conseil national professionnel de pédiatrie, a publié les recommandations de bonne pratique de la prise en charge du premier épisode de bronchiolite aiguë chez le nourrisson de moins de 12 mois [27]. Celles-ci soulignent l'évaluation clinique de l'épisode de bronchiolite aiguë, l'identification des critères de vulnérabilité nécessitant une vigilance accrue et une prise en charge initiale stratifiant les niveaux de recours selon la gravité. Nous y retrouvons les mêmes principes de prise en charge et de surveillance...

Les mesures non pharmaceutiques sont d'une importance particulière. Il y a plus de 20 ans, nos collègues parisiens décrivent comment une grève générale des transports avait stoppé une épidé-

mie hivernale débutante [28]. D'autres auteurs ont confirmé l'efficacité de ces mesures pour le RSV et la grippe [29-30]. L'actualité liée au SARS-CoV-2 a permis de vérifier cet impact [31], avec cependant certaines conséquences inattendues comme un décalage de l'épidémie à RSV voire une épidémie inter-saisonnière [32].

2. Spécifiques [33]

>>> Immunothérapie prophylactique

Celle-ci s'envisage uniquement chez les nouveau-nés et nourrissons à haut risque de défaillance respiratoire. Dès les années 1990, l'étude PREVENT (RespiGam) a confirmé l'efficacité d'une administration intraveineuse d'immunoglobulines enrichies en anticorps neutralisants anti-RSV. Puis les chercheurs se sont orientés vers la conception d'anticorps monoclonaux dirigés contre les protéines virales impliquées dans l'apparition de la réponse humorale protectrice.

L'étude IMPACT a ainsi utilisé un anticorps murin humanisé anti-protéine F (palivizumab). Les critères d'inclusion étaient les suivants : enfants nés avec un âge gestationnel inférieur ou égal à 35 semaines, ainsi qu'un âge civil inférieur ou égal à 6 mois ; enfants de 24 mois et moins ayant une dysplasie bronchopulmonaire nécessitant un traitement médical durant les 6 derniers mois. Le principal résultat était une réduction de 55 % du taux d'hospitalisations pour infection à RSV, cette réduction était plus élevée dans le sous-groupe prématuré surtout entre 32 et 35 semaines. En revanche, il n'y avait pas de différence significative sur l'incidence de recours à la ventilation mécanique ou le nombre de jours de ventilation mécanique. L'exploitation des résultats objectivait la nécessité de traiter 17 enfants pour éviter une hospitalisation. En raison du coût de cette biothérapie, les recommandations d'utilisation par les sociétés savantes ont été

plus restrictives, réservant l'indication aux anciens prématurés ayant une dysplasie bronchopulmonaire symptomatique et aux cardiopathies hémodynamiquement significatives en attente d'intervention.

D'autres anticorps monoclonaux ciblant la protéine F ont depuis été évalués ou le sont actuellement. Le motavizumab, malgré des résultats en phase III favorables, n'a pas été commercialisé, le nirsevimab est actuellement en phase IIb [34, 35].

>>> Traitement antiviral

Aucun traitement antiviral curatif spécifique n'est actuellement recommandé chez le nourrisson. Seule la ribavirine, analogue nucléosidique ayant un large spectre antiviral, est utilisée lors des infections sévères de patients immunodéprimés. Les données cliniques restent très limitées. D'autres antiviraux administrés par voie orale sont en cours de développement. Certains d'entre eux ciblent l'étape de fusion (presatovir), d'autres sont des analogues nucléosidiques inhibiteurs spécifiques de l'ARN polymérase du RSV (lumicitabine). Après des résultats prometteurs chez l'adulte, les évaluations pédiatriques sont en cours de développement.

>>> Vaccin

La mise au point d'un vaccin anti-RSV se heurte depuis 60 ans à de nombreux obstacles. Le premier vaccin utilisé en 1960 fut obtenu à partir de virus inactivés par le formol, certains enfants vaccinés développèrent tragiquement des formes sévères de détresse respiratoire lors d'une réinfection ultérieure [36]. Ce phénomène appelé "maladie respiratoire accrue associée au vaccin" est secondaire à une réponse immuno-pathologique non adaptée et intense avec afflux local de lymphocytes T cytotoxiques.

Depuis, de nombreux candidats vaccins ont été évalués, certes mieux tolérés mais

qui n'ont pas démontré de protection significative [33]. Deux axes de développement se poursuivent, l'un par des vaccins sous-unitaires, l'autre par des vaccins vivants atténués. Les anticorps protecteurs ciblent la protéine F sous sa forme pré-fusionnelle. Le passage transplacentaire d'anticorps maternels secondaire à une vaccination anti-RSV a été évalué par un essai de phase III avec un vaccin à base de nanoparticules recombinantes d'antigène F présentes en multiple copie [37]. Une réduction significative de 39,4 % des infections respiratoires basses liées au RSV et une réduction de 44,5 % des hospitalisations liées au RSV ont été objectivées chez les nourrissons de moins de 90 jours. Il n'y a pas eu, jusqu'à présent, de demande d'enregistrement.

■ Conclusion

La bronchiolite à RSV est la cause la plus commune d'hospitalisation pour les nourrissons, y compris dans nos contrées économiquement développées. Les recommandations de prise en charge ne portent que sur les soins de support et limitent l'utilisation d'explorations complémentaires ou celle des thérapies bronchodilatatrices, anti-inflammatoires ou anti-infectieuses [38]. L'évidence reste la difficulté de respecter celles-ci malgré des preuves d'inefficacité des thérapies médicamenteuses voire d'effets adverses [39].

Toutefois, l'amélioration des connaissances scientifiques laisse espérer la disponibilité à relativement court terme de traitement préventif du RSV avec des indications plus larges que celles existantes, les nourrissons hospitalisés pour infection grave à RSV n'étant pas seulement les prématurés bronchodysplasiques. De nouveaux antiviraux spécifiques sont en cours d'évaluation, laissant envisager des traitements adaptés lors de l'identification d'un RSV par un test rapide d'orientation diagnostique au "lit du malade".

Quant aux vaccins anti-RSV, leur difficile mise au point repousse régulièrement leur disponibilité. L'espoir réside dans les nouvelles techniques développées pour le SARS-CoV-2 qui amèneront d'autres voies de recherche vaccinale anti-RSV.

BIBLIOGRAPHIE

1. OGRA PL. Respiratory syncytial virus: the virus, the disease and the immune response. *Paediatr Respir Rev*, 2004;5: S119-S126.
2. PERET TC, HALL CB, SCHNABEL KC *et al*. Circulation patterns of genetically distinct group A and B strains of human respiratory syncytial virus in a community. *J Gen Virol*, 1998;79:2221-2229.
3. TREGONING JS, SCHWARZE J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev*, 2010;23:74-98.
4. OPENSHAW PJM, CHIU C, CULLEY FJ *et al*. Protective and harmful immunity to RSV infection. *Annu Rev Immunol*, 2017; 35:501-532.
5. HENDRICKS DA, MCINTOSH K, PATTERSON JL. Further characterization of the soluble form of the G glycoprotein of respiratory syncytial virus. *J Virol*, 1988;62: 2228-2233.
6. SPANN KM, TRAN KC, COLLINS PL. Effects of nonstructural proteins NS1 and NS2 of human respiratory syncytial virus on interferon regulatory factor 3, NF-kappaB, and proinflammatory cytokines. *J Virol*, 2005;79:5353-5362.
7. BLOOM-FESHACH K, ALONSO WJ, CHARU V *et al*. Latitudinal variations in seasonal activity of influenza and respiratory syncytial virus (RSV): a global comparative review. *PLoS One*, 2013;8:e54445.
8. MARTINELLO RA, CHEN MD, WEIBEL C *et al*. Correlation between respiratory syncytial virus genotype and severity of illness. *J Infect Dis*, 2002;186:839-842.
9. HABIBI MS, CHIU C. Controlled human infection with RSV: The opportunities of experimental challenge. *Vaccine*, 2017;35:489-495.
10. COULTAS JA, SMYTH R, OPENSHAW PJ. Respiratory syncytial virus (RSV): a scourge from infancy to old age. *Thorax*, 2019;74:986-993.
11. SHI T, McALLISTER DA, O'BRIEN KL *et al*. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*, 2017;390:946-958.
12. HALL CB, WEINBERG GA, IWANE MK *et al*. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *N Engl J Med*, 2009;360:588-598.
13. REEVES RM, VAN WIJHE M, TONG S *et al*. Respiratory syncytial virus-associated hospital admissions in children younger than 5 years in 7 European countries using routinely collected datasets. *J Infect Dis*, 2020;222:S599-S605.
14. BLOUNT RE JR, MORRIS JA, SAVAGE RE. Recovery of cytopathogenic agent from chimpanzees with coryza. *Proc Soc Exp Biol Med*, 1956;92:544-549.
15. CHANOCK R, FINBERG L. Recovery from infants with respiratory illness of a virus related to chimpanzee coryza agent (CCA). II. Epidemiologic aspects of infection in infants and young children. *Am J Hyg*, 1957;66:291-300.
16. PACCAUD MF, JACQUIER C. A respiratory syncytial virus of bovine origin. *Arch Gesamte Virusforsch*, 1970;30:327-342.
17. BIACCHESI S, CHEVALIER C, GALLOUX M *et al*. *Les virus : ennemis ou alliés?* Coll. Enjeux Sciences, Ed. Quæ, Versailles, 2017.
18. CHE D, NICOLAU J, BERGOUNIOUX J *et al*. Bronchiolite aiguë du nourrisson en France: bilan des cas hospitalisés en 2009 et facteurs de létalité. *Arch Pediatr*, 2012;19:700-706.
19. NAIR H, NOKES DJ, GESSNER BD *et al*. Global burden of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*, 2010;375:1545-1555.
20. LEE N, LUI GC, WONG KT *et al*. High morbidity and mortality in adults hospitalized for respiratory syncytial virus infections. *Clin Infect Dis*, 2013;57:1069-1077.
21. CHEMALY RF, GHOSH S, BODEY GP *et al*. Respiratory viral infections in adults with hematologic malignancies and human stem cell transplantation recipients: a retrospective study at a major cancer center. *Medicine*, 2006;85:278-287.
22. FREYMUTH F, VABRET A, DINA J *et al*. Les virus des bronchiolites aiguës. *Arch Pediatr*, 2010;17:1192-1201.
23. STEIN RT, SHERRILL D, MORGAN WJ *et al*. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet*, 1999;354:541-545.
24. REGNIER SA, HUELS J. Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr Infect Dis J*, 2013;32:820-826.
25. MARTINEZ FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. *Pediatr Infect Dis J*, 2003;22:S76-S82.
26. HUBBLE D, OSBORN GR. Acute bronchiolitis in children. *Br Med J*, 1941;1:107-126.1.
27. www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2019-11/hascnpp_bronchiolite_texte_recommandations_2019.pdf
28. THÉLOT B, BOURRILLON A. Coincidence of public transport strike with bronchiolitis epidemic. *Lancet*, 1996;348: 1743-1744.
29. COWLING BJ, ALI ST, NG TWY *et al*. Impact assessment of non-pharmaceutical interventions against coronavirus disease 2019 and influenza in Hong Kong: an observational study. *Lancet Public Health*, 2020;5:e279-e288.
30. SULLIVAN SG, CARLSON S, CHENG AC *et al*. Where has all the influenza gone? The impact of COVID-19 on the circulation of influenza and other respiratory viruses, Australia, March to September 2020. *Euro Surveill*, 2020;25:2001847.
31. KRUIZINGA MD, PEETERS D, VAN VEEN M *et al*. The impact of lockdown on pediatric ED visits and hospital admissions during the COVID-19 pandemic: a multicenter analysis and review of the literature. *Eur J Pediatr*, 2021;1-9.
32. FOLEY DA, YEOH DK, MINNEY-SMITH CA *et al*. The interseasonal resurgence of respiratory syncytial virus in Australian children following the reduction of coronavirus disease 2019-related public health measures. *Clin Infect Dis*, 2021:ciaa1906.
33. SIMÕES EAF, BONT L, MANZONI P *et al*. Past, present and future approaches to the prevention and treatment of respiratory syncytial virus infection in children. *Infect Dis Ther*, 2018;7:87-120.

34. O'BRIEN KL, CHANDRAN A, WEATHERHOLTZ R *et al.* Efficacy of motavizumab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in healthy Native American infants: a phase 3 randomised double-blind placebo-controlled trial. *Lancet Infect Dis*, 2015;15:1398-1408.
35. GRIFFIN MP, YUAN Y, TAKAS T *et al.* Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med*, 2020;383:415-425.
36. KIM HW, CANCHOLA JG, BRANDT CD *et al.* Respiratory syncytial virus disease in infants despite prior administration of antigenic inactivated vaccine. *Am J Epidemiol*, 1969;89:422-434.
37. MADHI SA, POLACK FP, PIEDRA PA *et al.* Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy and effects in infants. *N Engl J Med*, 2020;383:426-439.
38. FLORIN TA, PLINT AC, ZORC JJ. Viral bronchiolitis. *Lancet*, 2017;389:211-224.
39. HASKELL L, TAVENDER EJ, WILSON CL *et al.* Effectiveness of targeted interventions on treatment of infants with bronchiolitis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr*, 2021 [ePub ahead of print].

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

La grippe saisonnière



C. WEIL-OLIVIER

Professeur honoraire de Pédiatrie,
Université Paris 7.

La grippe de l'enfant a droit de cité depuis une quinzaine d'années, reconnue dans son épidémiologie, ses manifestations cliniques et ses complications. Le point est fait ici sur cette maladie saisonnière annuelle et les mesures de prévention possibles.

■ Les virus Influenza (fig. 1) [1]

Trois genres A, B et C sont connus, selon les déterminants antigéniques de la nucléoprotéine (NP) et de la protéine de matrice (M). Ils sont à acide ribonucléique (ARN) négatif simple brin et à génome segmenté avec 8 segments distincts pour les virus A et B, 7 pour le virus C. Les virus A sont classés en sous-types, caractérisés par les propriétés antigéniques des glycoprotéines virales de surface, l'hémagglutinine (HA) et la neuraminidase (NA). Deux lignages de virus B co-circulent : Yamagata et Victoria, non catégorisés en sous-types.

Les virus grippaux A sont hébergés en priorité chez les oiseaux (virus aviaires) et chez l'homme (virus humanisés). Les virus humains de type A portent essentiellement à leur surface H0/H1, H2 et H3 (H5, H7 et H9 ponctuellement) et les sous-types N1 et N2. Les virus pandémiques (A exclusivement) forment la troisième catégorie. Le risque pandémique (pour l'homme) est dû à la "primo-infection" d'une population humaine sensible à un nouveau virus à composante aviaire devenu transmissible d'homme à homme. Les virus de types B et C infectent presque exclusivement l'homme.

L'hémagglutinine comporte une tête et une tige. La tête contient la structure antigénique (contre laquelle les vaccins actuels sont préparés). C'est une zone variable, source de mutations fréquentes au niveau de sites immédiatement adjacents au site de liaison au récepteur de la cellule qui reçoit le virus. La substitution d'un seul acide aminé provoque un changement antigénique permettant au virus d'échapper à la réponse anticorps de l'hôte (après infection ou vaccination). La tige est la zone dite "conservée", elle

porte des antigènes très stables (très protégés mais difficiles d'accès). Leur identification est à la base du concept d'un vaccin universel contre la grippe.

Les virus grippaux A et B se caractérisent par leurs variations génétiques portant sur les protéines de surface HA et NA (essentielle pour l'immunité) ou sur les gènes des protéines impliquées dans le processus de réplication (important pour le pouvoir pathogène). Les mutations génétiques ponctuelles prédominent tout au long de leur circulation annuelle mondiale. Si elles affectent le site antigénique de l'HA de façon continue, étant responsables d'un glissement (*drift*) ou d'une dérive antigénique, les variations antigéniques induites sont souvent modestes, permettant la conservation d'une immunité partielle chez le sujet infecté, au moins à court terme. Les modifications antigéniques sont beaucoup plus marquées pour les virus A (H3N2 plus que H1N1) que pour les virus B. Les nouvelles souches étant dominantes par rapport aux précédentes, leur sélection en est facilitée, utile pour la mise au point des vaccins. Les réassortiments génétiques – liés au caractère

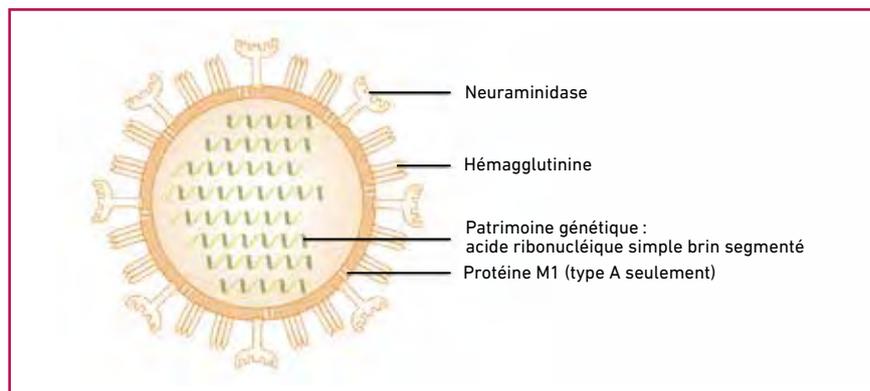


Fig. 1 : Virus de la grippe.

fragmenté du génome viral – ont lieu lors de co-infections virales. La recombinaison (échange de fragments d'ARN entre deux segments), toujours possible, est un mécanisme nettement moins important.

Les cassures (*shifts*) concernent les virus A. Ce sont des changements radicaux de la structure des antigènes de surface (HA surtout) aboutissant à un nouveau virus totalement différent du précédent, insensible à l'immunité préexistante, responsable des pandémies.

■ Épidémiologie

Les virus A, B et C ont un rôle très inégal. Le virus C, responsable de cas sporadiques, ne sera pas évoqué. Le virus A a un pouvoir de diffusion supérieur au virus B mais tous deux sont la source des épidémies saisonnières annuelles échappant à toute systématisation, car variables en intensité et en date de survenue. Le virus B a une tendance moins marquée à provoquer des épidémies de grande envergure.

>>> La surveillance des virus de la grippe est nationale et mondiale

Des centres nationaux de référence (CNR; n = 110) s'articulent autour de quatre centres mondiaux de référence sous l'autorité de l'Organisation mondiale de la santé (OMS). L'identification des souches circulantes de virus grippal sert à la composition annuelle des vaccins et au dépistage précoce d'un nouveau virus à potentiel pandémique. La surveillance de la grippe animale est assurée par des réseaux épidémiologiques, notamment en aviculture.

En Europe, l'*European Centre for Disease Prevention and Control* (ECDC) regroupe des informations cliniques et virologiques. En France, depuis 1984, la surveillance est intensive d'octobre à avril. Le réseau Sentinelles de l'Institut national de la santé et de la recherche médicale (Inserm) cible quelques patho-

logies dont les syndromes grippaux. La détection des virus circulants se fait dès le début de l'épidémie dans quelques laboratoires hospitaliers et deux centres de référence (Institut Pasteur de Paris, Hospices civils de Lyon). Santé publique France publie des informations épidémiologiques hebdomadaires.

>>> Mode de propagation et contagiosité

La diffusion de la grippe saisonnière est rapide et efficace, bien que le R0 (taux de reproduction de base) ne soit compris qu'entre 1,4 et 1,8 [2]. La contagiosité est favorisée par la concentration élevée de particules émises (lors de la parole, la toux et les éternuements) et une faible distance entre les personnes. Le virus projeté dans les sécrétions respiratoires sous forme de particules reste en suspension quelques heures dans l'air et se dessèche sans être inactivé. L'épithélium respiratoire humain est le réceptacle. Les cycles de réplication virale sont courts (6 à 8 heures). L'infection se propage de cellule en cellule avant le début brutal des symptômes cliniques (**fig. 2**). Le sujet est contagieux 24 heures avant et jusqu'à 6 jours après.

Sont caractéristiques de l'enfant : la richesse des sécrétions nasales en particules virales (titres plus élevés que chez l'adulte) et la persistance virale nasopharyngée (jusqu'à 10 jours, plusieurs semaines en cas d'immunodépression).

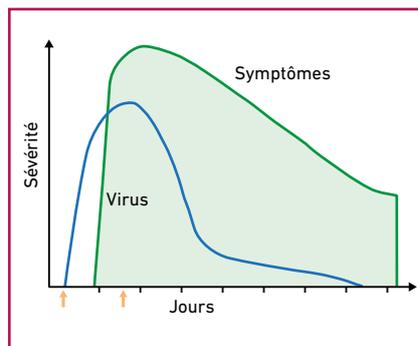


Fig. 2 : Évolution clinique de la grippe chez l'enfant. La période de contagiosité optimale (réplication virale) se trouve entre les flèches.

Les enfants sont un vecteur important du virus, ayant un rôle essentiel dans la dissémination à leur famille et à la collectivité, avec un pic épidémique précédant de 15 jours celui de la population générale, ce qui est confirmé par un suivi en Espagne entre 2001 et 2018 démontrant la transmissibilité accrue chez les enfants et la précession de l'ordre de 15 jours [3]. Chez les enfants d'âge scolaire, le taux d'attaque est supérieur à celui des jeunes adultes, atteignant 30 à 50 % en période épidémique.

Les épidémies saisonnières annuelles de grippe posent un réel problème de santé publique. Chacune se développe en bruit de fond discret perannuel, se déclare brutalement dans une région donnée, y atteint un pic en 3 à 4 semaines et dure habituellement 6 à 8 semaines [3]. Un écart allant jusqu'à un à deux mois sépare l'atteinte de plusieurs régions.

La dissémination virale trans-pays est favorisée par les déplacements grégaires de l'homme. Les épidémies (et pandémies) suivent les voies de communication humaines : transport aérien ou maritime, migrations saisonnières liées aux vacances. La mondialisation d'un même virus et son passage d'un hémisphère à l'autre repose sur des facteurs d'environnement (rôle vraisemblable des variations de température et d'humidité). Les périodes de froid facilitent la transmission liée à la promiscuité en collectivité semi-close (crèches, écoles, lieux de rassemblement, milieux confinés) et dans les familles avec fratrie comportant 3 enfants et plus.

Dans les régions tempérées, la saisonnalité est très marquée. Dans l'hémisphère nord, la grippe survient en hiver. La vague initiale à virus A comporte un pic aigu, suivie d'une vague plus étalée et modeste à virus B en fin d'épidémie. Ces 25 dernières années, deux lignages B – B/Victoria et B/Yamagata – ont souvent co-circulé. Dans le reste du monde, le profil épidémiologique est différent. Sous les tropiques, réservoir permanent

du virus, la grippe est plutôt endémique sans réelles épidémies. Dans l'hémisphère sud, la grippe survient pendant l'hiver austral (juin à août). Cette circulation alternée et continue facilite l'évolution constante des caractères génétiques et des facteurs antigéniques viraux.

>>> Incidence de la grippe par tranche d'âge [4]

Une méta-analyse démontre la prépondérance symptomatique de la grippe chez les enfants (moins de 18 ans) : 12,7 *versus* 4,4 % chez les adultes et 7,2 % chez les 65 ans et plus. Le cumul des gripes symptomatiques et des syndromes grippaux accentue la différence (22,5 *versus* 10,7 %), faisant considérer que l'infection grippale chez les non-vaccinés concerne 1 enfant sur 5 (et 1 adulte sur 10).

>>> Pendant la saison 2020-2021, la grippe a disparu ! Une particularité liée à la pandémie à SARS-CoV-2 ?

Tout l'hémisphère nord a été concerné par cet "écrasement" de l'épidémie saisonnière de grippe. L'absence d'épidémie de grippe saisonnière avait déjà été rapportée dans les pays de l'hémisphère sud durant l'hiver austral 2020 (notre été 2020).

De la semaine 40-2020 à la semaine 15-2021, en France (**fig. 3**, données de Santé publique France), la détection de virus grippaux A(H1N1)pdm09, A(H3N2) et B/Victoria a été sporadique avec une absence de circulation active des virus grippaux. Aucun cas grave de grippe n'a été admis en réanimation (réseau Sentinelles), aucun épisode d'infections respiratoires aiguës lié à la grippe dans les collectivités de personnes âgées n'a été noté et seuls deux prélèvements étaient positifs pour la grippe (identifiés dans le cadre de la surveillance en médecine ambulatoire du réseau Sentinelles). Un nombre infime de 27 prélèvements positifs pour la grippe a été notifié par les laboratoires

hospitaliers au Centre national de référence des virus respiratoires (dont la grippe).

En Europe, parmi les 646 359 prélèvements réalisés en milieu institutionnel (hôpitaux, établissements pour personnes âgées, etc.) testés pour la grippe, 779 virus grippaux (1,2 %) ont été détectés.

Manifestations cliniques habituelles de la grippe épidémique

Les enfants, à tout âge, chaque année, risquent d'être infectés ou de déve-

lopper la grippe du fait de leur statut immunologique naïf pour tout nouveau sous-type (ce qui arrive presque chaque année). Au pic épidémique dans la population pédiatrique, l'incidence en ambulatoire des syndromes grippaux et des gripes confirmées avec consultation médicale est estimée à 20,0 et 8,7 respectivement pour 1 000 aux États-Unis (réseau de surveillance), plus élevé chez les 2 à 17 ans. Le pourcentage de consultations pour syndrome grippal en période interpandémique est estimé à 30 à 50 % en France (données Santé publique France, enfants de moins de 15 ans) et à 10 à 25 % aux États-Unis (enfants de moins de 5 ans).

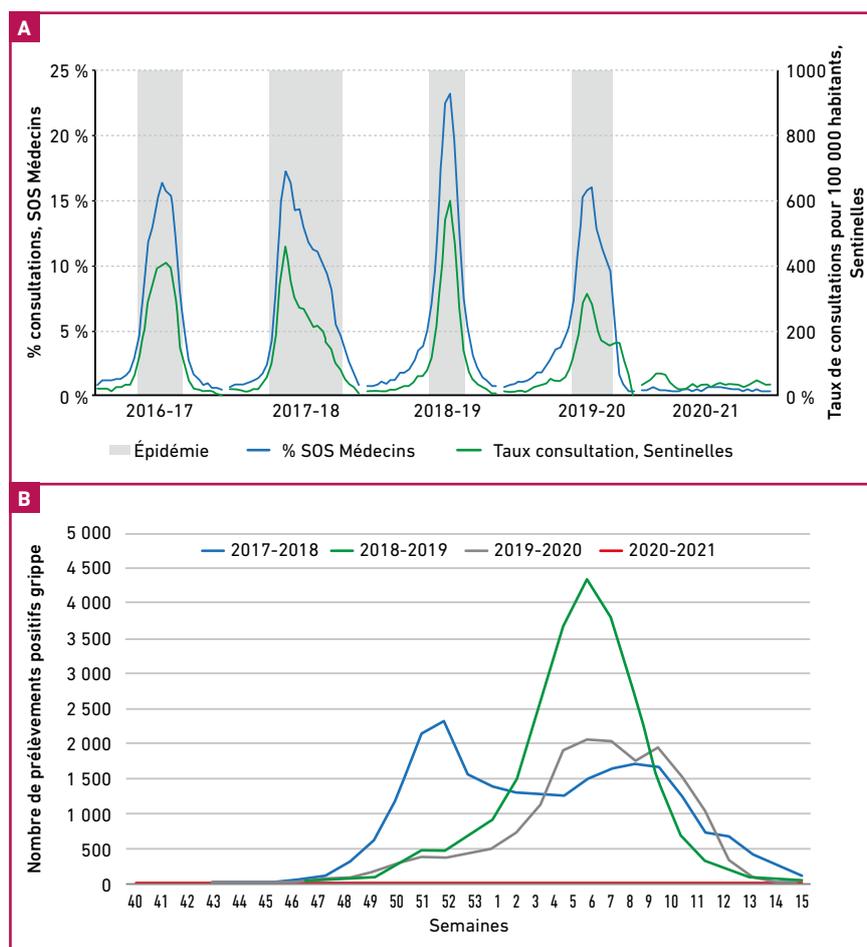


Fig. 3A : Nombre hebdomadaire de prélèvements positifs pour la grippe en France métropolitaine, de la semaine 40/2017 à la semaine 15/2021 (réseau Sentinelles, données provisoires sur les 2 dernières semaines, Santé publique France). **B :** nombre hebdomadaire de prélèvements positifs pour la grippe en milieu hospitalier en France métropolitaine, de la semaine 40/2017 à la semaine 15/2021 (réseau RENAL – Centre national de référence des virus respiratoires dont la grippe, Santé publique France).

La **figure 4** précise les hospitalisations pour 1 000 par tranche d'âge en France : les enfants âgés de moins de 5 ans ont le taux le plus fort mais les enfants de 5 à 14 ans ont un taux à la médiane.

■ Pathogénie

Les lésions cellulaires de l'épithélium respiratoire induites par l'infection virale sont responsables des symptômes respiratoires. Les cytokines pro-inflammatoires (interleukine 6 [IL6], *tumor necrosis factor α* [TNFα]) et les interférons (ITF) contribuent aux effets systémiques (fièvre, myalgies). Plusieurs facteurs de virulence viraux ont été identifiés. La réponse immunitaire à l'infection sous-tend un fonctionnement adéquat du système immunitaire de l'hôte, le protégeant des risques potentiellement sévères de l'infection.

Quels sont les enfants à risque ? Le calendrier vaccinal 2021 énumère les sujets considérés comme à risque.

■ Diagnostic

La grippe est une source potentielle d'infections graves (morbidité élevée,

mortalité non négligeable), notamment chez les personnes vulnérables et les très jeunes nourrissons [5].

En médecine ambulatoire et dans le contexte épidémique saisonnier, le diagnostic est clinique devant un ensemble de symptômes compatibles, aucun n'étant spécifique. À partir de l'âge de 5 ans, l'expression clinique est celle de l'adulte. Après un début brutal et une incubation brève (un à trois jours), l'intensité et la diversité des signes généraux (fièvre aiguë élevée – meilleur signe prédictif de grippe –, frissons, asthénie intense) et les symptômes respiratoires, liés au tropisme préférentiel du virus, font partie intégrante du tableau clinique (toux sèche [65-85 % des cas], rhinite presque constante, obstruction nasale, plus rarement céphalées et myalgies diffuses), plus rarement les douleurs rétrosternales, les signes oculaires (larmoiements, photophobie) ou digestifs (vomissements, diarrhée, douleurs abdominales). La fièvre cède en 3 à 8 jours. Le "Vgrippal" est inconstant. L'examen clinique est en règle dans les limites de la normale (signes de bronchite dans 10 % des cas). La guérison est spontanée. La période de convalescence (1 à 3 semaines) est marquée par une asthénie intense, parfois durable. Citons

les myosites de l'enfant liées aux deux lignages B – B/Victoria et B/Yamagata.

Plus l'enfant est jeune, plus le diagnostic est délicat devant des symptômes infectieux peu spécifiques. Avant l'âge de 3 à 5 ans, une fièvre élevée, une somnolence (50 % avant 4 ans *versus* 10 % entre 5 et 14 ans) et des symptômes gastro-intestinaux (40 % ; douleurs abdominales, diarrhée, vomissements) sont fréquents. Avant l'âge d'un an, bien que 45 % des gripes soient a- ou paucisymptomatiques, quand elles s'expriment, l'allure est septique sévère et il est nécessaire d'écarter un processus bactérien avant de retenir l'hypothèse virale. Le chevauchement avec d'autres virus hivernaux respiratoires (virus syncytial respiratoire) et digestives (rotavirus), presque constant, complique le diagnostic par absence de différence clinique claire entre celles-ci et les "vraies gripes", contribuant à la sous-estimation de l'impact pédiatrique des épidémies de grippe.

En termes de santé publique, une grippe confirmée de l'enfant induit des consultations médicales (1,7-2,8 par cas, **fig. 5**), des prescriptions antibiotiques (7-55 % des cas) et d'antipyrétiques ou d'autres médicaments symptomatiques (76-99 %) [6]. Les répercussions familiales se traduisent par un absentéisme de 2,8 à 12,0 jours (moyenne ou médiane) pour l'enfant (école ou garderie), de 1,3 à 6,0 jours pour la fratrie et de 1,3 à 6,3 jours pour les parents. Les coûts induits par une grippe pédiatrique avec atteinte pulmonaire, dans une triple perspective payeur, parents, société, sont de 223 € (*versus* 123 € pour les autres virus confirmés) pour un patient externe et 2 597 € pour un enfant hospitalisé (étude allemande).

Les examens biologiques usuels sont d'une aide modeste. Seules les formes graves justifient une confirmation virologique – au résultat tardif – au laboratoire. Les tests de diagnostic rapide (TDR) "au lit du patient", de nature

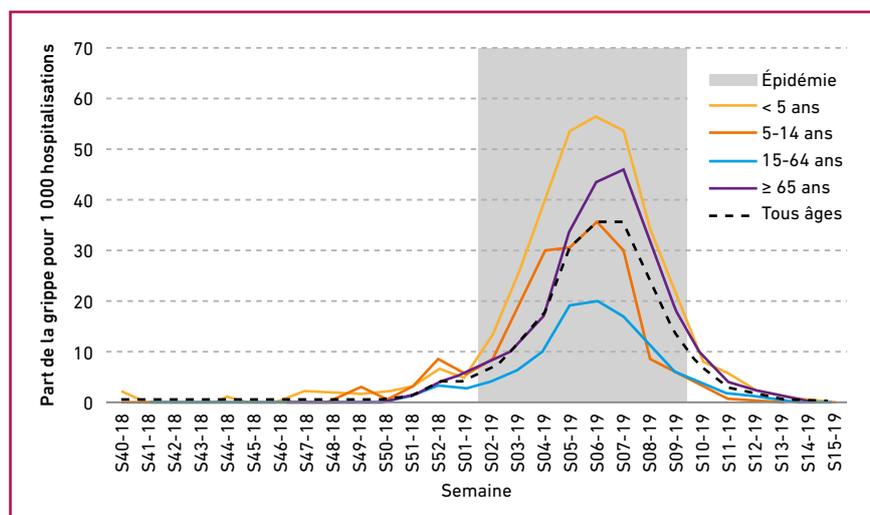


Fig. 4 : Évolution hebdomadaire de la part de la grippe pour 1 000 hospitalisations par classe d'âge (réseau Oscour®), saison 2018-2019, France métropolitaine (Santé publique France).

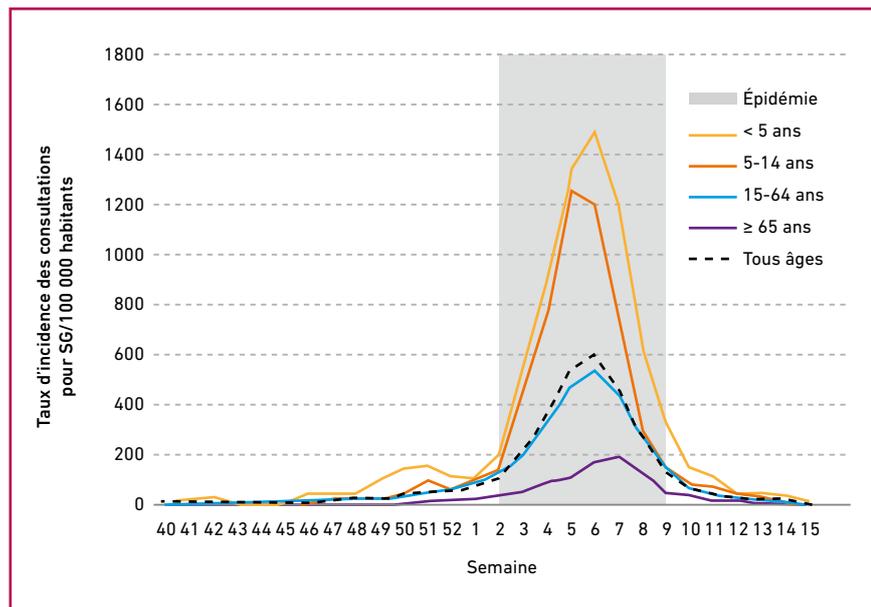


Fig. 5 : Évolution hebdomadaire des taux de consultations pour syndrome grippal par classe d'âge (réseau Sentinelles), saison 2018-2019, France métropolitaine (Santé publique France).

immunologique, identifient un antigène (NP) des virus A et/ou B sans identification spécifique des sous-types de virus A [7]. Ils aident au diagnostic de la maladie, permettent de limiter les examens complémentaires, la consommation d'antibiotiques et contribuent ainsi aux actions de santé publique, mais ne sont pas remboursés par la Sécurité sociale. Ils n'évaluent pas la résistance éventuelle aux antiviraux.

La qualité du prélèvement est essentielle, de préférence nasopharyngé (aspiration plus qu'écouvillonnage, nasal plutôt que de gorge), pendant la période de charge virale optimale (24-72 h après l'apparition des symptômes) [8]. Leur lecture est simple en une quinzaine de minutes. Leur spécificité se situe entre 90 et 98,2 %. Leur sensibilité [7], comparée au test de référence (*real time polymerase chain reaction* [RT-PCR]), est variable selon les études (méta-analyse : 66,6 % chez l'enfant) avec des valeurs prédictives positive et négative respectives de 34,5 et 0,38. Les praticiens doivent tenir compte de la prévalence de l'activité épidémique dans leur région pour inter-préter les tests. En période épidémique,

un résultat positif est en règle fiable, un résultat négatif n'écarte pas le diagnostic. Quand la circulation virale est faible, les valeurs prédictives positive et négative des TDR sont plus basses.

Les complications liées à la grippe sont avant tout respiratoires : atteinte des voies aériennes supérieures avec otite moyenne aiguë virale et/ou liée à une surinfection (le plus souvent à *Streptococcus pneumoniae*) chez 30 % des enfants de moins de 3 ans lors d'un premier épisode grippal. Les bronchites (10-30 %) font partie intégrante du tableau. La pneumonie confirmée radiologiquement est significativement associée au jeune âge (< 5 ans), concerne 10 % des enfants de moins de 2 ans (en hospitalisation, près de 50 % des petits enfants) et 5 à 10 % des grands enfants/adolescents. La fièvre s'accompagne de convulsions chez près de 20 % des enfants de 6 mois à 5 ans hospitalisés pour grippe A. La myosite (à virus B) guérit en quelques jours sans séquelles. Tous les organes peuvent être touchés (cœur : myocardite, péricardite ; système nerveux : encéphalites, méningites, polyradiculonévrite) avec virémie transitoire, rare.

La fréquence de ces complications constitue un enjeu de santé publique, touchant tous les enfants sains même si le risque de sévérité est accru dans les groupes à risque. Elles sont une source additionnelle de visites médicales et de prescriptions antibiotiques (7 à 12 et 5 à 7 pour 100 enfants respectivement en saison épidémique). L'impact socioéconomique de la grippe en pédiatrie, parfois considérable sur la maisonnée, associe journées scolaires manquées, besoin d'aide à domicile pour la prise en charge et journées de travail manquées.

Les hospitalisations des enfants sont d'autant plus fréquentes qu'ils sont jeunes. En Europe, les enfants hospitalisés pour grippe confirmée ont moins de 6 mois (27 % des enfants) et moins de 5 ans (80 %). En Finlande, le taux d'hospitalisation atteint 276 pour 100 000 chez les moins de 6 mois et 173 pour 100 000 chez les 6 à 11 mois. Au moins 50 % des enfants sont sains. Une étude pédiatrique norvégienne a analysé les hospitalisations pour grippe [9] : elle confirme le plus fort taux d'hospitalisation pour grippe chez les enfants de moins de 6 mois (13,5 % de toutes les admissions). Si 25 % des hospitalisations sont associées à des facteurs de risque (qui n'existent que dans 5 % de la population pédiatrique générale), il y a également 75 % d'enfants sains. L'existence d'un ou plusieurs facteurs de risque augmente le risque d'hospitalisation (*odds ratio* [OR] : 6,1 à 6,8 selon la saison), particulièrement en cas d'immunosuppression, d'épilepsie, de maladie chronique cardiaque ou pulmonaire.

Les passages en réanimation pour grippe grave en France sont nettement moins fréquents chez les enfants de 0 à 14 ans qui représentent 6 % de l'ensemble des cas tous âges confondus. D'autres pays retrouvent des taux proches : le Canada (4-10 %), les États-Unis (14 %) et l'Australie (8,5 %) [10].

La sévérité du tableau clinique conduisant à l'hospitalisation ou en soins

intensifs dépend de la souche circulante et des facteurs de risque.

La mortalité due à la grippe est globalement faible chez l'enfant mais non exceptionnelle. Très faible chez l'enfant sain, elle est majorée d'un facteur 3 en présence de facteurs de risque. Les États-Unis relèvent, selon la saison, 80 à 150 cas de décès pédiatriques chaque saison. En Italie (saisons de grippe 2013/2014 à 2016/2017), une estimation de l'excès de mortalité chez les enfants âgés de moins de 5 ans allait selon la saison de 1,05 à 1,54/100 000 [11].

Traitement de la grippe saisonnière

Il est essentiellement symptomatique et repose sur des mesures simples classiques vis-à-vis de la fièvre mal supportée (aspirine déconseillée pour éviter les rares mais graves syndromes de Reye) ou de troubles respiratoires et/ou digestifs. La prescription d'antibiotiques doit rester parcimonieuse et uniquement en cas de surinfection (ORL, pulmonaire) avérée.

Les cas potentiellement sévères, soit par l'expression de la maladie, soit du fait de facteurs de risque, justifient l'administration d'un antiviral spécifique à partir de l'âge d'un an. Pour être efficace, il doit être administré le plus vite possible après le début des symptômes (si possible dans les premières 24 heures).

Rôle important des mesures barrières de type respiratoire

L'interruption des contacts interhumains avec distanciation sociale pendant les périodes de confinement, le port du masque et le lavage régulier des mains ont eu une place importante. Leur rôle a été largement démontré à l'occasion de la saison pandémique 2020-2021 avec extinction complète de la survenue de l'épidémie. Néanmoins, leur part respective avec l'interruption ou la très grande

LE SAVIEZ-VOUS ?

La contagiosité de la grippe est optimale chez les enfants jeunes qui la transmettent à la collectivité. Les tests de diagnostic rapide pratiqués chez l'enfant en cours d'épidémie facilitent le diagnostic, évitent des examens complémentaires et souvent l'administration d'antibiotiques.

La vaccination contre la grippe des femmes enceintes protège efficacement les nourrissons avant l'âge de 6 mois, âge auquel le risque d'hospitalisation (et de décès) est le plus élevé, tout en protégeant la mère de grippe sévère. L'efficacité en vie réelle de la vaccination contre la grippe des enfants est supérieure à celle des adultes et des séniors.

limitation des déplacements nationaux et internationaux est difficile à évaluer.

Vaccins contre la grippe saisonnière

Chez l'enfant, les vaccins sont ceux utilisés en population générale adulte. En France, ils sont inactivés, tétravalents (deux souches A [H3N3 et H1N1] et les deux lignages B), cultivés sur œuf embryonné de poulet. Une étude européenne concernant 9 pays souligne la place des deux lignages B et une étude française justifie l'usage des vaccins tétravalents [12, 13]. Les souches étant décidées en février par l'OMS (tous les vaccins contiennent ainsi les mêmes souches), le temps de fabrication les met à disposition mi-octobre en général.

Très peu de doses de vaccin vivant atténué administré par voie nasale sont disponibles en France et dans ce cas, en règle, en réserve hospitalière. Au Royaume-Uni, ce vaccin est recommandé chez les enfants de 2 ans et plus depuis 2013, en primovaccination et une seule dose dans le cadre de larges campagnes annuelles de vaccination (taux de couverture vaccinale annuelle de l'ordre de 55 %). Les États-Unis recommandent de façon non préférentielle ce vaccin comme les inactivés.

Pour les vaccins inactivés, en France, chez les enfants de plus de 9 ans, une

seule dose suffit en primovaccination et en rappel. Chez les moins de 9 ans, la nécessité de deux doses à 4 semaines d'intervalle en primovaccination justifie que cette vaccination soit proposée, selon les recommandations du calendrier vaccinal. La deuxième dose est nécessaire pour bénéficier d'un niveau de protection suffisant. Le rappel sera annuel en une seule dose. Les recommandations françaises, comme dans beaucoup de pays européens, ne concernent que des enfants à risque médical à partir de l'âge de 6 mois (liste publiée dans le calendrier vaccinal).

Ces vaccins sont bien tolérés. Une allergie à l'œuf n'est pas une contre-indication du fait des infimes quantités de protéines de l'œuf résiduelles. Comme pour tous les vaccins, un antécédent d'allergie sévère de type anaphylactique est une contre-indication. Ces vaccins ne sont pas à l'origine d'exacerbations de l'asthme. Le syndrome de Guillain-Barré a une incidence après le vaccin contre la grippe (un à trois cas par million de vaccinés) inférieure d'un facteur 5 à 7 à celle post-maladie grippale.

Après vaccination, la production d'anticorps est dirigée contre un type ou un sous-type donné, conférant une protection croisée absente vis-à-vis des types ou sous-types A différents (pas de réponse hétérotypique) ou limitée (en cas de lignages B). L'efficacité vaccinale (EV) est évaluée chaque saison. La

performance des vaccins varie selon le sous-type A (ou lignage B) considéré, le degré de concordance de chaque souche vaccinale avec la (les) souche(s) circulante(s) de la saison, les critères de définition retenus, l'intensité de l'épidémie circulante mais aussi la méthodologie utilisée pour l'estimation [14].

Chez les enfants sains âgés de 3 à 16 ans [15], les vaccins inactivés réduisent le risque de grippe confirmée chez les vaccinés par rapport aux non-vaccinés de 30 à 11 % (évidence forte) et les syndromes grippaux de 28 à 20 % (évidence modérée). 5 enfants devraient être vaccinés pour éviter la grippe à un enfant et 12 enfants pour éviter un cas de syndrome grippal. Aucune différence significative n'a pu être mise en évidence pour le risque de survenue d'otite moyenne. Les données étaient insuffisantes pour estimer le bénéfice de la vaccination en termes d'absentéisme scolaire. Aucune donnée n'était disponible concernant la perte de journées de travail pour les parents et le risque d'hospitalisation. Dans les essais de phase III, les vaccins tétravalents ont fait la preuve de leur efficacité avec le schéma à deux doses chez les enfants âgés de 6 mois à 3 ans.

Le CDC aux États-Unis évalue (hors saison 2020-2021 inexistante) l'efficacité des vaccins contre la grippe en vie réelle chez les enfants [16]. En 2014 (saisons 2010-2012), une étude montrait que le vaccin contre la grippe réduisait le risque de passage en réanimation pour grippe de 74 % chez les enfants vaccinés. En 2017, une autre étude montrait une réduction significative du risque de décès pour grippe (saisons 2010 à 2014) de 51 % chez les enfants porteurs de facteurs de risque et de 65 % chez les enfants sains [17].

Une autre étude américaine confirme chez les enfants de 6 mois à 9 ans l'incidence la plus forte des syndromes grippaux nécessitant une consultation médicale (33 à 70 pour 1 000) *versus* chez les adultes de 18-49 ans (21 à 27

La vaccination contre la grippe : situations concrètes particulières

1. Il est bien établi maintenant pour les vaccins tétravalents qu'une dose complète de 0,5 mL peut (et doit) être administrée aux enfants dès 6 mois de vie. La demi-dose classiquement recommandée autrefois, "compassionnelle", n'a pas de raison d'être.
2. Compte tenu de la nécessité des deux doses en primovaccination à 4 semaines d'intervalle chez l'enfant jusqu'à l'âge de 9 ans, il vaut mieux commencer la vaccination dès les semaines qui suivent la mise à disposition du vaccin.
3. Des enfants âgés de moins de 9 ans qui n'auraient reçu qu'une seule dose en primovaccination l'année précédente doivent recevoir, l'année suivante, deux doses à 4 semaines d'intervalle.
4. On peut considérer que tous les vaccins inactivés disponibles en France sont interchangeables en cas de pénurie de l'un d'entre eux au cours du schéma vaccinal.
5. La co-administration d'un vaccin inactivé contre la grippe est possible avec tout autre vaccin inactivé ou vivant atténué.
6. La vaccination de l'entourage proche d'un enfant à risque est recommandée.
7. Lorsque la famille d'un enfant rentrant dans le cadre des recommandations pense ne pas avoir reçu le bon de prise en charge émis par la Sécurité sociale, le médecin peut le télécharger sur le site ameli.fr.

pour 1 000) [18]. Les cas évités par vaccination sont en moyenne de 9 à 28 pour 1 000 vaccinés.

Lors de la saison 2019-2020, l'efficacité en vie réelle, toutes souches virales incluses, était estimée à 55 % chez les enfants de 6 mois à 17 ans inclus, meilleure que chez les adultes de plus de 18 ans [19]. Cela persistait vis-à-vis des deux souches prédominantes de la saison B/Victoria et A/H1N1pdm09. Une étude canadienne confirmait ces données [20]. L'Australie a introduit en 2018 la vaccination en routine chez les enfants d'âge préscolaire [21] : on constate une efficacité vaccinale (vaccin quadrivalent inactivé) pour réduire les hospitalisations de 78,8 % dans cette tranche d'âge.

Y a-t-il un risque de réduction d'efficacité vaccinale en cas de revaccination annuelle ? Au Canada, tous âges confondus et moins ou plus de 65 ans, il a été démontré une tendance non significative vis-à-vis des souches H3N2 et des types B alors que l'efficacité vis-à-vis du A/H1N1 est, elle, renforcée [22].

Comment protéger les nourrissons entre 0 et 6 mois ? Par la vaccination des femmes enceintes, recommandée en France quel que soit le trimestre de la grossesse depuis une dizaine d'années et qui a fait la preuve de son efficacité protectrice par transmission transplacentaire des anticorps acquis après vaccination maternelle entre les 22^e et 32^e semaines de gestation dans plusieurs études.

Malgré les recommandations, en France, la vaccination des enfants dits à risque est suivie de manière très variable selon le risque. Au 31 décembre 2020, le taux de couverture vaccinale (données provisoires) chez les sujets de tous âges correspondant aux recommandations et destinataires d'un bon de prise en charge adressé par l'Assurance Maladie était de 55,1 %. Il était de 58,7 % chez les personnes âgées de 65 ans et plus (*versus* 52,0 % en 2019-2020) et de 42,0 % chez les personnes âgées de moins de 65 ans (*versus* 31,0 % en 2019-2020). Nous n'avons pas de données en population pédiatrique. En Europe, l'étude E-Move ne concerne également que les adultes.

POINTS FORTS

- En termes de santé publique, la grippe saisonnière est maintenant reconnue chez l'enfant. Une sous-estimation persiste en pédiatrie du fait de la non-spécificité des symptômes du syndrome grippal et du chevauchement avec les autres épidémies virales respiratoires hivernales.
- Les épidémies saisonnières sont annuelles. Elles se répandent chez les enfants en collectivité et/ou d'âge scolaire puis diffusent aux adultes et séniors. Le taux d'infection est le plus élevé chez les enfants, notamment d'âge scolaire, contribuant à la diffusion large du virus grippal.
- L'incidence de la maladie grippale conduisant à l'hospitalisation est la plus forte chez les enfants âgés de moins de 2 ans, notamment chez les 0 à 6 mois pour lesquels il existe un vide thérapeutique (traitement et prévention).
- Les tableaux cliniques des gripes A et B sont proches (hormis la spécificité des myosites dans la grippe B). Les complications concernent tous les enfants et en priorité le système respiratoire (otites moyennes aiguës et pneumonies, la bronchite faisant partie du tableau clinique usuel), bien que pouvant toucher tous les organes (rarement le système nerveux central). Les complications sont plus fréquentes et plus sévères chez les enfants porteurs de facteurs de risque. Chaque saison, la population pédiatrique représente 5 à 6 % des gripes confirmées en réanimation. Si la morbidité est globalement forte, la mortalité est faible – mais non nulle – chez l'enfant.
- Les tests de diagnostic rapide "au lit du patient" (non remboursés) constituent pour le médecin traitant une aide au diagnostic chez l'enfant, avec une très bonne spécificité et une sensibilité satisfaisante, évitant d'autres examens et d'autres traitements – antibiotiques notamment –, et permettant éventuellement de proposer un traitement spécifique de la grippe à bon escient, prescrit devant une grippe confirmée ou en cas de forte suspicion (sujets à risque).
- La vaccination est le moyen essentiel de prévention primaire. Les recommandations françaises ciblent les personnes de 6 mois et plus porteuses de facteurs de risque médical, les femmes enceintes quel que soit leur trimestre (assurant leur protection et celle de leur nouveau-né jusqu'à l'âge de 6 mois) et tous les professionnels de santé autour de la petite enfance. Elles sont insuffisamment suivies. Certains pays de l'hémisphère nord ont maintenant une stratégie de vaccination en routine chez l'enfant à partir de l'âge de 6 mois.
- Le vaccin vivant atténué administré par voie nasale devrait permettre de lever certains obstacles.

En Europe (région OMS), environ 50 % des pays incluent les enfants sains dans les recommandations contre la grippe [23]. Les pays (États-Unis, Canada, Royaume-Uni, Finlande) qui recommandent cette vaccination saisonnière en routine déclarent chaque année des taux de couverture vaccinale de l'ordre de 50-55 % en population pédiatrique.

Comme pour la vaccination des adultes, l'acceptation de la vaccination contre la grippe chez les enfants est nettement facilitée quand le médecin la recommande... et est lui-même vacciné [24], cela pesant beaucoup plus que la prise de conscience d'un facteur de risque existant chez l'enfant [25].

>>> Quel futur pour les vaccins contre la grippe [26, 27] ?

L'avancée majeure des vaccins à ARN messenger lors de la pandémie à SARS-CoV-2 ouvre la voie à des vaccins contre la grippe dont la tolérance sera satisfaisante et qui seront plus performants. Plusieurs compagnies pharmaceutiques l'envisagent. Compte tenu de leur rapidité de fabrication, ils devraient permettre une adaptation souple et rapide, contrecarrant les mutations permanentes des souches virales (plus fréquentes pour le type H3N2 que pour le type H1N1 et les lignages B). Il est aussi envisageable que ces vaccins combinent plusieurs virus respiratoires.

Les vaccins dits universels (actifs contre toutes les souches de virus de la grippe), même si la recherche avance [28], ne sont pas encore d'actualité concrète.

■ Grippe et COVID-19

>>> Quelles différences entre la grippe et la COVID-19 ?

Lorsque la circulation du virus SARS-CoV-2 sera moins intense et la pandémie devenue une endémie

vraisemblablement annuelle, il est probable que la grippe, parmi d'autres virus respiratoires, réapparaîtra en co-circulation. Les évolutions naturelles des infections par le SARS-CoV-2 et le virus grippal sont très proches, avec leur manifestations respiratoires et digestives prédominantes. Dans une méta-analyse récente, les auteurs ont comparé grippe A ou B et COVID-19 chez des patients de tous âges [29]. La grippe (de type A ou B), comparée à la COVID-19, procure moins d'anémie, de dysgueusie, de diarrhée et de céphalées mais plus de rhinorrhée, de maux de gorge, de toux productive, de dyspnée, de vomissements et d'hyperhémie conjonctivale avec larmoiement. La durée d'incubation était plus courte pour la grippe A (3,4 jours) que pour la COVID-19 (6,4 jours). Moins de sujets avaient une radiographie thoracique anormale pour les gripes de type A (57 %) et B (33 %) que pour la COVID-19 (84 %). La durée d'hospitalisation était plus brève pour la grippe (type A : 6,5 jours ; type B : 6,7 jours) que lors de la COVID-19 (14 jours). Le taux de mortalité des patients hospitalisés pour grippe était inférieur (type A : 6 % ; type B : 3 %) à celui des patients atteints de COVID-19 (6,5 %).

Chez les patients hospitalisés tous âges confondus, la proportion de patients âgés de moins de 18 ans était plus faible pour la COVID-19 (1,4 %) que pour la grippe (19,5 %), mais une proportion plus grande de patients de moins de 5 ans nécessitait des soins intensifs pour la COVID-19 (2,3 %) que pour la grippe (0,9 %). Chez les adolescents (11-17 ans), la mortalité intra-hospitalière était 10 fois plus forte pour la COVID-19 (1,1 %) que pour la grippe (0,1 %) ; les patients atteints de COVID-19 étaient plus fréquemment en surpoids ou obèses [30, 31].

Une étude pédiatrique spécifique américaine rétrospective a comparé des enfants ayant la COVID-19 en 2020 (âge médian 8,3 ans) et des enfants grippés

(âge médian 3,9 ans) pendant la saison 2019-2020 [32]. Il n'y avait pas de différence significative en termes de taux d'hospitalisation, d'admission en soins intensifs et de ventilation mécanique.

Une co-infection de ces deux virus est possible, démontrée à Wuhan en Chine en 2020, chez des adultes. Elle semble rare en période pandémique mais pourrait être plus fréquente en période endémique.

>>> Quelle perspective épidémiologique pour la saison 2021-2022 ?

À ce jour, il est bien difficile de proposer des prévisions en matière de pandémie à SARS-CoV-2, compte tenu de la disparité de couverture vaccinale entre les pays du monde entier, de la persistance d'une hésitation vaccinale propre à tous les pays dits à ressources élevées, même si une majorité de la population reste favorable à la vaccination, et enfin du risque de nouveaux mutants qui échapperaient aux anticorps neutralisants acquis soit par maladie, soit par vaccination. L'hiver austral de l'année 2021 est à suivre de près en matière de circulation de ces virus à prédominance respiratoire puisqu'en 2020, l'absence d'épidémie de grippe dans l'hémisphère sud a été suivie de celle de l'hémisphère nord.

BIBLIOGRAPHIE

1. WEIL-OLIVIER C. Grippe saisonnière de l'enfant. *EMC Pédiatrie - Maladies infectieuses*, 2015.
2. BRUGGER J, ALTHAUS CL. Transmission of and susceptibility to seasonal influenza in Switzerland from 2003 to 2015. *Epidemics*, 2020;30:100373.
3. REDONDO-BRAVO L, DELGADO-SANZ C, OLIVA J *et al.*; The Spanish Influenza Sentinel Surveillance System. Transmissibility of influenza during the 21st-century epidemics, Spain, influenza seasons 2001/02 to 2017/18. *Euro Surveill*, 2020; 25:1900364.
4. SOMES MP, TURNER RM, DWYER LJ *et al.* Estimating the annual attack rate of seasonal influenza among unvaccinated individuals: A systematic review and meta-analysis. *Vaccine*, 2018;36: 3199-3207.
5. ANTONOVA EN, RYCROFT CE, AMBROSE CS *et al.* Burden of paediatric influenza in Western Europe: a systematic review. *BMC Public Health*, 2012;12:968.
6. THORRINGTON D, BALASEGARAM S, CLEARY P *et al.* Social and economic impacts of school influenza outbreaks in England: survey of caregivers. *J Sch Health*, 2017; 87:209-216.
7. BRUNING AHL, LEEFLANG MMG, VOS JMBW *et al.* Rapid tests for influenza, respiratory syncytial virus, and other respiratory viruses: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis*, 2017;65: 1026-1032.
8. www.hauts-de-france.ars.sante.fr/sites/default/files/2017-05/Outils%20pour%20mieux%20gérer%20une%20situation%20épidémique.pdf
9. HAUGE SH, BAKKEN IJ, FREIESLEBEN DE BLASIO B *et al.* Risk conditions in children hospitalized with influenza in Norway, 2017-2019. *BMC Infect Dis*, 2020;20:769.
10. LI-KIM-MOY J, YIN JK, BLYTH CC *et al.* Influenza hospitalizations in Australian children. *Epidemiol Infect*, 2017;145: 1451-1460.
11. ROSANO A, BELLA A, GESUALDO F *et al.* Investigating the impact of influenza on excess mortality in all ages in Italy during recent seasons (2013/14-2016/17 seasons). *Int J Infect Dis*, 2019;88: 127-134.
12. TAFALLA M, BUIJSSEN M, GEETS R *et al.* A comprehensive review of the epidemiology and disease burden of Influenza B in 9 European countries. *Hum Vaccin Immunother*, 2016;12:993-1002.
13. MOSNIER A, DAVIAUD I, CASALEGNO JS *et al.* Influenza B burden during seasonal influenza epidemics in France. *Med Mal Infect*, 2017;47:11-17.
14. OKOLI GN, RACOVITAN F, ABDULWAHID T *et al.* Variable seasonal influenza vaccine effectiveness across geographical regions, age groups and levels of vaccine antigenic similarity with circulating virus strains: A systematic review and meta-analysis of the evidence from test-negative design studies after the 2009/10 influenza pandemic. *Vaccine*, 2021;39:1225-1240.
15. Revue Cochrane, publiée le 1^{er} février 2018.
16. www.cdc.gov/flu/vaccines-work/vaccineeffect.htm#howeffectivechild
17. FLANNERY B, REYNOLDS SB, BLANTON L *et al.* Influenza vaccine effectiveness

- against pediatric deaths: 2010-2014. *Pediatrics*, 2017;139:e20164244.
18. JACKSON ML, PHILLIPS CH, BENOIT J *et al*. Burden of medically attended influenza infection and cases averted by vaccination - United States, 2013/14 through 2015/16 influenza seasons. *Vaccine*, 2018;36:467-472.
 19. FLANNERY B. ACIP meeting, février 2020.
 20. SKOWRONSKI D, ZOU M, SABAUDUC S *et al*. Interim estimates of 2019/20 vaccine effectiveness during early-season co-circulation of influenza A and B viruses, Canada, February 2020. *Eurosurveillance*, 2020;25:pii2000103.
 21. BLYTH CC, CHENG AC, CRAWFORD NW *et al*. The impact of new universal child influenza programs in Australia: Vaccine coverage, effectiveness and disease epidemiology in hospitalised children in 2018. *Vaccine*, 2020;38: 2779-2787.
 22. NICHOLS MK, ANDREW MK, YE L *et al*. The impact of prior season vaccination on subsequent influenza vaccine effectiveness to prevent influenza-related hospitalizations over 4 influenza seasons in Canada. *Clin Infect Dis*, 2019; 69:970-979.
 23. JORGENSEN P, MERECKIENE J, COTTER S *et al*. How close are countries of the WHO European Region to achieving the goal of vaccinating 75% of key risk groups against influenza? Results from national surveys on seasonal influenza vaccination programmes, 2008/2009 to 2014/2015. *Vaccine*, 2018;36:442-452.
 24. DINI G, TOLETONE A, STICCHI L *et al*. Influenza vaccination in healthcare workers: A comprehensive critical appraisal of the literature. *Hum Vaccin Immunother*, 2018;14:772-789.
 25. TUCKERMAN J, CRAWFORD NW, MARSHALL HS *et al*. Seasonal influenza vaccination for children with special risk medical conditions: Does policy meet practice? *J Paediatr Child Health*, 2020;56: 1388-1395.
 26. CHEN JR, LIU YM, TSENG YC *et al*. Better influenza vaccines: an industry perspective. *J Biomed Sci*, 2020;27:33.
 27. www.fiercebiotech.com/biotech/moderna-s-first-flu-vaccine-candidate-slides-into-clinic-as-pharma-giants-crowd-into-mrna?mkt_tok=Mjk0LU1R-Ri0wNTYAAAF-lawzOluEBXMQhZ-0KpMno dST-CaIBtL1L3cIBPxDt-fp9tkXh6MykwnSPAyh1anv2pqqg-W1h-ElvMZl6jj1Q_1KzvZyEevdDtx-pkVNsDOFYXTmfA&mrkid=636299
 28. DENG L, WANG BZ. A perspective on nanoparticle universal influenza vaccines. *ACS Infect Dis*, 2018;4:1656-1665.
 29. PORMOHAMMAD A, GHORBANI S, KHATAMI A *et al*. Comparison of influenza type A and B with COVID-19: A global systematic review and meta-analysis on clinical, laboratory and radiographic findings. *Rev Med Virol*, 2020:e2179.
 30. apmnews.com/depeche/85883/360693/covid-19-et-grippe-une-evolution-naturelle-similaire-avec-des-symptomes-qui-different-parfois
 31. PIROTH L, COTTENET J, MARIET AM *et al*. Comparison of the characteristics, morbidity, and seasonal influenza: a nationwide, population-based retrospective cohort study. *Lancet Respir Med*, 2021;9:251-259.
 32. SONG X, DELANEY M, SHAH RK *et al*. Comparison of clinical features of COVID-19 vs seasonal influenza A and B in US children. *JAMA Netw Open*, 2020;3:e2020495.

L'auteure a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

L'hépatite A



D. GENDREL
Professeur émérite,
Université Paris-Descartes.

L'hépatite A est une maladie anciennement connue sous forme d'ictère mais de façon imprécise. La classique "jaunisse" de nos grands-parents était considérée comme une maladie largement infantile, le plus souvent bénigne mais fatigante, avec parfois des formes sévères. Puis le démantèlement des causes d'ictère chez l'enfant comme chez l'adulte, avec l'identification des différentes physiopathologies, a été un progrès considérable. Enfin, la mise en évidence des virus des hépatites A et B est l'étape majeure qui a permis la mise au point de méthodes diagnostiques spécifiques et de vaccins. Il n'existe pas d'antiviraux actifs sur le virus de l'hépatite A et il faut attendre une guérison spontanée en suppléant aux fonctions hépatiques déficientes dans les formes graves, sinon la greffe de foie reste la seule solution.

Sans oublier les mesures d'hygiène indispensables, les vaccins spécifiques

pratiqués dans les deux premières années de vie sont la base de la prévention. En matière d'hépatite A, les recommandations peuvent varier d'un pays à l'autre. Aux pratiques nationales conseillées, il faut ajouter les nombreuses situations particulières mal définies dans les recommandations officielles concernant des individus qui risquent d'être contaminés : la vaccination est alors indispensable. En France, il est recommandé de vacciner les groupes à risque. Mais dans le plus important d'entre eux, c'est-à-dire les voyageurs – adultes ou enfants – vers une zone d'endémie, la vaccination contre l'hépatite A est mal appliquée.

Pour résumer, les principaux points concernant l'hépatite A à l'échelon national sont de la reconnaître pour éviter les formes graves et de vacciner l'entourage. C'est aussi de réfléchir aux recommandations concernant le vaccin pour estimer la nécessité d'étendre la vaccination à tous les jeunes enfants ou considérer que le ciblage des groupes à risque est suffisant.

Transmission et épidémiologie de l'hépatite A

L'hépatite A est hautement contagieuse et les cas familiaux groupés sont la règle, le virus (VHA) se transmettant par voie féco-orale entre individus. Les aliments souillés par le lavage avec une eau contaminée par le VHA en sont la cause, d'autant que le virus peut survivre plus de trois semaines dans l'environnement après avoir été rejeté par un sujet infecté. Les cas sporadiques avec transmission limitée à plusieurs personnes d'un même groupe sont également

fréquents. Des épidémies importantes sont encore possibles à l'heure actuelle, quand un groupe d'habitants consomme une eau transportant le virus. Des épidémies frappant plusieurs milliers de personnes ont été bien documentées depuis 20 ans dans de grandes villes chinoises et indiennes [1-4].

Il existe une forte corrélation entre l'incidence de cette maladie et les indicateurs socio-économiques. L'incidence diminue avec l'augmentation des revenus, et les progrès de l'accès à l'eau potable et à un assainissement suffisant. Dans les pays occidentaux où l'incidence est globalement faible, elle varie considérablement selon les groupes sociaux, ce qui doit être pris en compte pour la politique vaccinale [3-5].

On peut faire appel à deux principales sources d'informations pour estimer la charge de la morbidité associée à l'infection à VHA. D'une part, les systèmes de notification mesurant la morbidité et la mortalité dues à l'infection aiguë, mais ce type de recueil engendre une sous-estimation majeure en raison du nombre considérable de formes pauci- ou asymptomatiques et des déclarations insuffisantes [1, 3, 6, 7]. D'autre part, les enquêtes sérologiques estimant la prévalence des infections passées sur les IgG anti-VHA qui sont, malgré leurs imperfections, sinon la meilleure, du moins la moins mauvaise des solutions possibles.

Les niveaux d'endémicité ont été classés par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) selon la prévalence comme suit :
– élevé ($\geq 90\%$ à l'âge de 10 ans) ;
– intermédiaire ($\geq 50\%$ à l'âge de 15 ans et $< 90\%$ à l'âge de 10 ans) ;

- faible ($\geq 50\%$ à l'âge de 30 ans et $< 50\%$ à l'âge de 15 ans);
- très faible ($< 50\%$ à l'âge de 30 ans).

La mesure des taux d'incidence de l'infection par les IgG anti-VHA reste le meilleur moyen de décrire la situation de l'hépatite A dans un pays. La séroprévalence en fonction de l'âge permet de mesurer la sensibilité de la tranche d'âge concernée aux nouvelles infections, et elle est utile pour comprendre le concept de transition et de transfert du risque vers les groupes d'âges plus élevés qui n'ont pas été infectés pendant l'enfance et restent non protégés. C'est-à-dire qu'elle est indispensable pour définir une politique vaccinale locale ou nationale.

Se fondant sur une réévaluation en cours de la charge mondiale de l'hépatite A, les estimations de l'OMS tendent à indiquer une augmentation du nombre des cas d'hépatite A aiguë, de 177 millions en 1990 à 212 millions en 2005 et plus de 300 millions actuellement. On a estimé que cette augmentation a concerné les groupes d'âge des 2-14 ans et des plus de 30 ans. Le nombre des décès dus à l'hépatite A s'est lui aussi accru, passant de 30 283 en 1990 à 35 245 en 2005 et plus de 40 000 par an ces dernières années. Ces chiffres de morbidité et de mortalité sont largement sous-estimés en raison des formes paucisymptomatiques de la maladie, de la variabilité des signalements et de l'absence fréquente de diagnostic précis.

La répartition dans le monde est très inhomogène

Il existe une variation géographique majeure des profils de prévalence sérologique [1-5]. Dans la plupart des régions à faible revenu, parmi lesquelles l'Afrique subsaharienne et une grande partie de l'Asie du Sud, la prévalence des anticorps anti-VHA dans la population dépasse les 90 % à l'âge de 10 ans. Dans ces régions, l'exposition au virus se produit en général avant l'âge de 5 ans, âge auquel la plupart

des infections restent asymptomatiques. Par conséquent, il y a peu d'adolescents ou d'adultes à risque de maladie symptomatique et encore moins de formes graves pour la majorité de la population. Parallèlement, presque tous les pays à faible revenu ont désormais, dans leurs zones urbaines, une classe aisée peu nombreuse composée de personnes avec une hygiène importante, qui n'ont pas été infectées par le VHA pendant l'enfance ni vaccinées et qui sont exposées au risque d'hépatite A symptomatique à un stade ultérieur de la vie.

Dans les régions à revenu élevé (Europe de l'Ouest, Australie, Nouvelle-Zélande, Canada, États-Unis, Japon, République de Corée et Singapour), la prévalence des anticorps anti-VHA est très faible ($< 50\%$ de personnes immunisées à l'âge de 30 ans). Dans ces pays, la forte proportion d'adultes sensibles pourrait théoriquement permettre la transmission, mais il y a peu de virus en circulation et le risque de contracter l'infection est très faible. Des flambées d'origine alimentaire sont néanmoins habituelles, par exemple à la suite de l'ingestion de coquillages vivants dans des eaux polluées par des égouts ou après la consommation de légumes et de salades contaminés. L'hépatite A peut aussi survenir chez des sujets ou des groupes exposés à un risque particulièrement élevé, comme les voyageurs non immunisés allant vers des zones de forte endémicité, les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes, les consommateurs de drogues par injection et, parfois, des sous-groupes de population spécifiques (certaines communautés religieuses, par exemple).

Dans la plupart des régions à revenu intermédiaire en Asie, en Amérique latine, en Europe de l'Est et au Moyen-Orient, les enquêtes en population sur les anticorps anti-VHA révèlent un panachage de prévalences intermédiaire ($\geq 50\%$ des personnes immunisées à l'âge de 15 ans) ou faible ($\geq 50\%$ de personnes immunisées à l'âge de 30 ans) pour les classes les plus aisées. Dans ces pays où une proportion

importante des adolescents et des adultes est très insuffisamment vaccinée, le VHA peut circuler et déclencher des flambées épidémiques à l'échelle des communautés. Il en résulte que, paradoxalement, la transition épidémiologique, avec une diminution globale des cas, peut être associée à des formes sévères. Le passage d'une endémicité élevée à intermédiaire, en raison de l'amélioration de l'hygiène, malgré la diminution globale des cas, fait augmenter l'incidence des formes sévères d'hépatite A car celles-ci sont plus fréquentes chez l'adulte que chez l'enfant, avant tout car l'adulte a plus de pathologies hépatiques, importantes ou peu exprimées (alcool, dysnutrition, etc.).

■ Virus, pathogénie et diagnostic

Le VHA est un hépatovirus classé dans la famille des *Picornaviridae*. C'est un virus à acide ribonucléique (ARN) simple brin linéaire et non enveloppé. Il n'existe qu'un seul sérotype, mais l'identification de plusieurs génotypes et sous-génotypes a nettement renforcé les capacités d'enquêter sur les flambées d'hépatite A et d'établir les voies de transmission [1-6].

Le VHA est résistant aux valeurs basses du pH, à la chaleur (60 °C pendant 60 min), ainsi qu'aux températures négatives. Il peut persister dans les matières fécales et sur le sol pendant une durée prolongée, plus d'un mois semble-t-il. Après ingestion, il pénètre dans la muqueuse intestinale, se réplique dans les cellules des cryptes épithéliales et atteint le foie par la circulation portale. Le VHA a un tropisme particulier pour les cellules du foie, sans être cytopathique [2]. Le mécanisme des lésions induites par le VHA dans les hépatocytes est très vraisemblablement à médiation immunologique, après une virémie plus ou moins longue.

L'infection s'associe à une excrétion abondante dans les matières fécales, notamment vers la fin de la période

d'incubation. Il y'a grossièrement un parallèle entre la virémie et le niveau d'excrétion du virus dans les matières fécales. En revanche, dans les formes asymptomatiques, on ne sait que peu de choses de l'intensité de la virémie et des manifestations immunologiques. Mais la présence du VHA dans les selles est importante et ces patients sans signes cliniques sont contagieux.

Le diagnostic d'hépatite A, celle-ci étant toujours une maladie aiguë, repose uniquement sur la mise en évidence dans le sérum des IgM spécifiques du VHA. Les autres examens biologiques (que ce soient les enzymes hépatiques ou d'autres bilans spécifiques) n'indiquent que le retentissement sur le foie ou d'autres organes de la virémie par le VHA et n'ont qu'une valeur d'orientation. Il faut se méfier des diagnostics uniquement cliniques, sans avoir mesuré les anticorps spécifiques, car d'autres maladies à transmission hydrique sont possibles, même l'hépatite E qui est beaucoup plus rare. Les IgM anti-VHA sont très utiles pour décider de la surveillance du patient et surtout d'entreprendre de vacciner rapidement l'entourage.

On ne doit pas négliger les signes hépatiques d'autres infections virales communes avec fièvre, douleurs abdominales voire arthralgies et quelquefois atteinte sérieuse du foie. Les infections à cytomégalovirus ou à virus d'Epstein-Barr, parfois à virus herpétique, sont alors en cause, mais les transaminases sont moins élevées que dans l'hépatite A, même si des formes graves sont connues. Les IgM anti-VHA restent donc indispensables.

■ Présentation clinique

L'incubation est de trois semaines environ. Les signes cliniques habituels – fièvre et douleurs abdominales avec vomissements et malaise général, parfois diarrhée et arthralgies – sont d'apparition brutale et l'ictère survient rapidement,

avec des urines foncées. L'hépatomégalie douloureuse est rare, avec parfois une splénomégalie. Des rashes et un prurit sont possibles. Le patient est fatigué et mange peu pendant plusieurs jours. Et la guérison n'est acquise progressivement que dans les semaines suivantes [1-4].

L'ictère est absent dans 20 à 30 % des hépatites A, y compris dans les formes avec d'autres manifestations cliniques. Chez l'enfant de moins de 6 ans, l'ictère n'est présent que chez 40 % des patients, les 60 % des cas restants sont souvent totalement asymptomatiques, mais ils sont tous contagieux. Chez l'adulte, au contraire, 70 % des hépatites A sont ictériques. La contagiosité est précoce car le patient excrète le virus dans les selles très tôt, avant même que les transaminases ne montent.

LE SAVIEZ-VOUS ?

De la jaunisse à l'hépatite A

La jaunisse est un symptôme bien connu depuis l'Antiquité, des tablettes assyriennes mentionnent déjà des hommes avec la peau et les yeux jaunes. Les écrits hippocratiques définissent l'ictère. À chaque époque de l'histoire de la médecine, les praticiens, influencés par les concepts médicaux de leur temps, attribuèrent des explications particulières à la jaunisse. Une origine psychologique a même été postulée: "il en a fait une jaunisse", expression encore employée de nos jours.

Mais depuis l'ère romaine, on identifie des groupes avec ictère. Des communautés ou des familles sont atteintes et des épidémies dans de multiples groupes sont décrites. Au Moyen Âge, le pape Zacharie répond à l'archidiacre de Mayence, Saint Boniface, qui observait une épidémie d'ictères, d'isoler les malades. De tout temps, jusqu'au xx^e siècle, les médecins ont rapporté des épidémies de jaunisse dans les armées en campagne, en même temps que des dysenteries, la gale et d'autres maladies contagieuses.

La découverte récente des agents responsables des hépatites virales, grandes pourvoyeuses de jaunisses, a été un progrès considérable. On a séparé progressivement, dès les années 1940, les hépatites transmises par le sang ou ses dérivés des hépatites à transmission féco-orale. L'antigène Australia a été découvert en 1966 puis progressivement identifié comme le virus de l'hépatite B. La mise en évidence du virus de l'hépatite A date de 1973. Ces progrès considérables ont permis la mise au point de vaccins remarquablement efficaces.

Mais toutes les hépatites transmises par l'eau ne sont pas dues au virus A. Ainsi, à l'occasion de grandes inondations en Inde en 1983, le virus de l'hépatite E a été isolé.

D'autres atteintes sont possibles en phase aiguë: atteinte rénale, pancréatite, péricardite ou pleurésie. L'hépatite A chez la femme enceinte est relativement bénigne. Enfin, il faut évoquer les formes cholestatiques avec grosse vésicule sans calculs, souvent avec prurit, qui prolongent la forme aiguë dans 5 à 7 % des cas, avec une bilirubine > 50 mg/mL pendant 4 semaines. Il s'agit parfois de malades ayant eu dans les antécédents une hépatite B [1-7].

■ Formes sévères et greffes de foie

L'hépatite A ne passe jamais à la chronicité. Une rechute est possible mais rare. Les formes sévères sont plus souvent rencontrées chez l'adulte ayant une

POINTS FORTS

- L'hépatite A est une maladie contagieuse très ancienne et très répandue, souvent asymptomatique, parfois grave, ce qui justifie une politique vaccinale adaptée aux conditions de vie.
- Elle ne passe jamais à la chronicité mais peut être sévère, surtout en cas d'atteinte hépatique préexistante quelle qu'en soit la cause.
- Dans les zones endémiques, plus de 80 % des enfants sont contaminés très tôt en faisant une forme asymptomatique, voire paucisymptomatique, mais sont toujours contagieux.
- Dans les pays occidentaux, l'amélioration de l'hygiène et de la distribution d'eau puis les vaccins ont réduit le nombre de cas. Les adultes n'ayant pas contracté la maladie dans l'enfance ne sont pas protégés et font des formes sévères plus fréquemment que les enfants car les pathologies hépatiques sous-jacentes sont plus fréquentes.
- Les vaccins actuels sont bien tolérés et remarquablement efficaces.
- Les politiques vaccinales varient selon les pays.
- La position française de vacciner les groupes à risque, en particulier les voyageurs, ne suffit pas. Il est préférable de vacciner tous les enfants avant 2 ans.

pathologie hépatique antérieure, même peu importante. En l'absence d'antiviraux actifs, la suppléance des fonctions hépatiques déficientes en service spécialisé est la seule solution possible pour attendre la guérison. La gravité de l'hépatite A va alors se juger sur les défaillances multiviscérales et surtout l'encéphalopathie hépatique [6].

Les formes graves sont plus rares chez l'enfant. Dans l'expérience du service d'hépatologie pédiatrique de Bicêtre [8], sur 71 cas d'hépatite A ayant nécessité une hospitalisation en milieu spécialisé (51 après voyage en zone d'endémie, 11 après contact avec un voyageur), 7 ont été admis pour une hépatite fulminante dont 5 ont été greffés en urgence et un a guéri, le dernier étant décédé avant la greffe.

Actuellement, 1 400 greffes de foie environ sont pratiquées tous les ans en France

(10 % chez des enfants) [6]. Une partie seulement est faite en urgence pour une insuffisance hépatique grave aiguë. Dans les années 1970, l'hépatite A dans sa forme gravissime représentait 35 % des greffes. Celle-ci est actuellement la cause de 1 % des hépatites fulminantes requérant une greffe, loin derrière les intoxications au paracétamol ou aux champignons et les formes graves aiguës d'hépatite B [6]. Le nombre total de greffes a certes augmenté, mais la baisse considérable de celles dues aux hépatites A fulminantes reflète bien l'amélioration de l'hygiène et des réseaux d'eau potable, et dans une moindre mesure la diffusion des vaccins [6].

Mais dans les pays à prévalence intermédiaire, où seulement une partie des enfants et adolescents s'infectent et que le vaccin est insuffisamment employé, le virus circule à bas bruit mais régulièrement. De nombreux adultes restent

donc non protégés et l'hépatite A constitue encore, dans ces pays (Amérique du Sud notamment), une cause importante de greffes hépatiques.

La vaccination est indispensable

La prévention de l'hépatite A nécessite avant tout des règles d'hygiène et de distribution d'eau potable bien appliquées, ce qui est beaucoup plus facile à réaliser dans les pays industrialisés. Dans de nombreux pays, seules certaines régions répondent à des normes acceptables. Si bien qu'avec les voyages et les brassages de population, il existe pratiquement toujours un risque, parfois peu important, parfois majeur, de contracter la maladie, tant la répartition du virus dans le monde est inhomogène. C'est dire que la vaccination reste indispensable pour protéger des formes sévères et surtout éviter la contagion par les sujets atteints, avec ou sans signes cliniques, qui vont répandre le virus dans leur famille et dans l'environnement.

Mais devant la répartition inhomogène des situations, les politiques vaccinales nationales vont varier et il faut ajouter à ces décisions globales les risques personnels tenant au comportement dans la vie courante qu'il faut évaluer pour décider des vaccinations à l'échelon individuel.

1. Les vaccins

Les vaccins anti-VHA sont bien supportés et remarquablement efficaces. Il existe des vaccins vivants atténués en Chine. Les vaccins les plus employés et les seuls disponibles en Europe sont des vaccins inactivés.

Il existe un vaccin combiné hépatite A-hépatite B peu employé et pas toujours disponible et un vaccin combiné typhoïde-hépatite A peu répandu. Il est habituel de suivre les recommandations des fabricants qui sont validées par les services de santé nationaux. Ces vaccins inactivés sont à demi-dose pour l'enfant.

La première injection a lieu entre 6 et 12 mois. La recommandation du rappel dans l'année qui suit la première injection est habituellement effectuée au cours de l'année suivante. Mais le rappel est possible et efficace dans les 5 à 7 ans suivant, surtout si la première dose est effectuée après 2 ans.

2. Vacciner les groupes à risque est le choix actuel en France

Dans ce chapitre, nous considérerons uniquement les recommandations du vaccin et leurs résultats en France en les comparant avec ceux observés dans les principaux pays industrialisés. Pour la politique vaccinale concernant les pays avec une circulation élevée ou intermédiaire du virus, il faut se reporter aux conseils de l'OMS, largement publiés sur son site.

La France, comme la plupart des pays occidentaux définit des groupes à risque qui doivent être vaccinés [9-10]. Seuls quelques pays conseillent une vaccination généralisée des jeunes enfants, en particulier les États-Unis et, en Europe, uniquement la Grèce [11], et il est important de comparer ces deux types de politique vaccinale pour en tirer des leçons.

>>> Vaccination autour d'un cas

On l'oublie trop souvent mais l'entourage d'un cas constitue un des modes exemplaires de l'utilité de la vaccination. La prescription d'immunoglobulines en routine est totalement abandonnée. Elle ne concerne que quelques cas contacts avec immunodépression importante et l'indication doit être discutée en service spécialisé.

Toutes les autorités internationales recommandent le vaccin en urgence, de préférence avant le 14^e jour qui suit l'apparition des signes cliniques chez le sujet index. Le vaccin doit être injecté immédiatement à tous les proches vivant au foyer et dans l'entourage usuel chez tous les sujets indemnes de la maladie

et non vaccinés jusqu'à 75 ans, **sans faire de sérologie préalable**, comme le recommande clairement le *Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (BEH)*. Un rappel pourra être envisagé dans les mois qui suivent.

Enfin, on peut profiter de la découverte d'une hépatite A chez un membre d'un groupe pour vacciner toute la communauté, plus ou moins exclue de la participation aux activités sanitaires courantes. Les Grecs ont montré que c'était un bon moyen d'identifier les communautés Roms, parfois nomades, parfois fixées, et de régulariser toutes les vaccinations dont l'hépatite A.

>>> Les groupes à risque en France (définis dans le BEH)

En France, la vaccination contre l'hépatite A est recommandée chez [9-10] :

- les jeunes accueillis dans les établissements et services pour l'enfance et la jeunesse handicapées;
- les patients atteints de mucoviscidose et/ou de pathologie hépatobiliaire susceptibles d'évoluer vers une hépatopathie chronique (notamment due au virus de l'hépatite B, de l'hépatite C ou à une consommation excessive d'alcool);
- les enfants, à partir de l'âge d'un an, nés de familles dont l'un des membres (au moins) est originaire d'un pays de haute endémicité et qui sont susceptibles d'y séjourner;
- les hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes.

De même chez certains professionnels exposés:

- s'occupant d'enfants n'ayant pas atteint l'âge de la propreté (par exemple personnels des crèches, assistants maternels...);

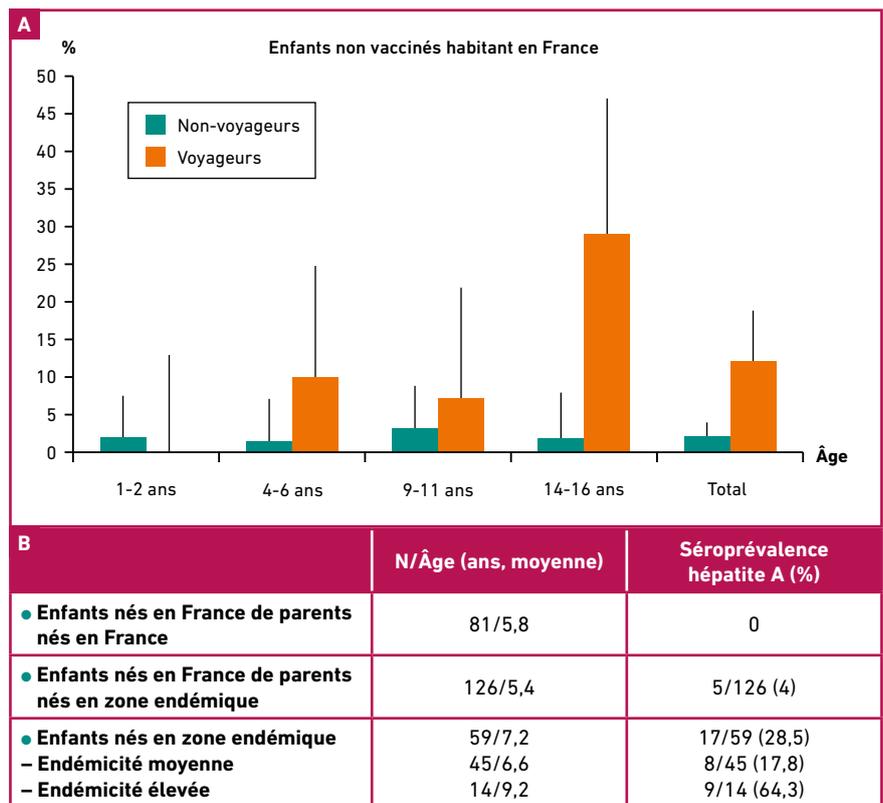


Fig. 1 : Les enfants non vaccinés ayant des liens familiaux avec les pays de zone d'endémie ou s'y rendant représentent la principale population à risque pour l'hépatite A car ils la répandent s'ils ne sont pas vaccinés (d'après [12, 13]).

- dans des structures collectives d'accueil pour personnes handicapées ;
- chargés du traitement des eaux usées et des égouts.

Elle est également recommandée pour les professionnels impliqués dans la préparation alimentaire en restauration collective alors que rien n'est conseillé pour le personnel des restaurants et hôtels. Toutes ces recommandations, pourtant indispensables, sont imparfaitement appliquées, les employeurs (dont l'État et les collectivités locales) les respectant peu.

>>> **Les voyageurs enfants ou adultes**

La vaccination est recommandée à partir de l'âge d'un an pour tous les voyageurs

devant séjourner dans un pays où le niveau d'hygiène est faible, quelles que soient les conditions du séjour, particulièrement chez les personnes souffrant d'une maladie chronique du foie (BEH consacré aux conseils aux voyageurs, [9,10]). C'est effectivement le principal groupe à risque en Métropole et c'est encore plus vrai car les recommandations ne sont pas suivies. Il faut bien comprendre que 20 % environ des familles résidant en France ont des contacts fréquents avec des personnes résidant en pays de forte endémie ou en sont originaires. D'autre part, les enfants non vaccinés, qu'ils aient voyagé ou aient été en relation avec un membre contagieux de leur entourage, font souvent des formes asymptomatiques et répandent à bas bruit la maladie en France.

La remarquable étude menée par François Dubos et parue dans le *Journal of Clinical Virology* en 2012 est la seule étude internationale posant aussi bien le problème [12]. Tous les enfants figurant dans cette série résident en France, n'ont pas été vaccinés, ont voyagé en zone d'endémie et ont eu un prélèvement sanguin pour une toute autre cause qu'une hépatite longtemps après le retour. La **figure 1A** montre ces résultats éloquentes : jusqu'à 25 % des enfants de 15 ans ont été infectés par le virus de l'hépatite A. C'est seulement le voyage qui est en cause, comme il apparaît sur l'étude de Saint-Vincent-de-Paul (**fig. 1B**) qui vient compléter la précédente : les enfants de familles à risque nés en France n'ont pas été infectés [13].

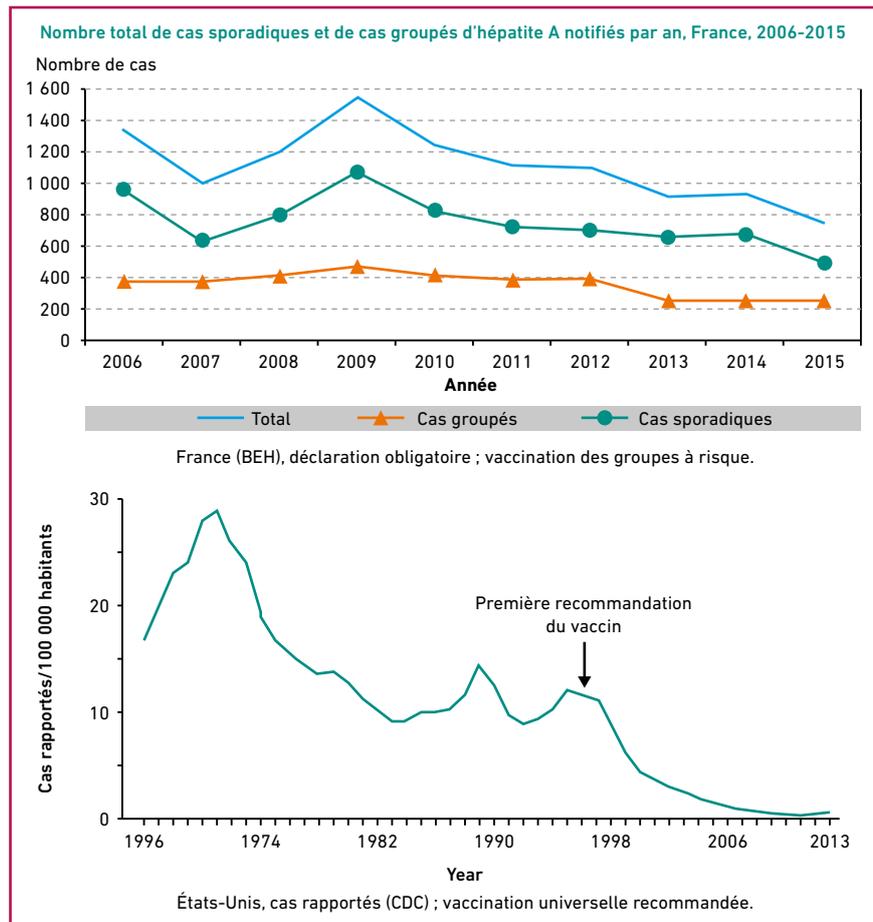


Fig. 2 : L'hygiène et les vaccins entraînent une régression des cas. À noter que les ordonnées (nombre d'hépatite A) ne sont pas les mêmes, ni la façon de comptabiliser les cas, mais la comparaison de ces deux figures a une forte valeur indicative en termes de politique vaccinale.

Vacciner les groupes à risque ou tous les jeunes enfants ?

Les recommandations françaises sont actuellement difficiles à comprendre. En simplifiant à l'extrême, on peut considérer que le coût des hospitalisations annuelles pour hépatite A, adultes et enfants, y compris les quelques greffes de foie nécessaires, excède largement le coût d'une campagne vaccinale pour tous les enfants de 0 à 5 ans nés en France ou y résidant. Même si cette affirmation péremptoire est critiquable, on dispose maintenant de beaucoup d'arguments pour faire évoluer notre attitude. Les décisions prises en Grèce d'appliquer, dès 2008, la vaccination généralisée aux jeunes enfants a montré une baisse des cas d'hépatite A, alors que ces recommandations étaient mal appliquées dans certaines régions et dans des groupes sociaux mal intégrés.

Il est très instructif de comparer les résultats disponibles américains et français (**fig. 2**). Les façons d'enregistrer les cas sont certes différentes (déclaration obligatoire en France, cas rapportés au CDC [*Center for Disease Control and prevention*] aux États-Unis), avec toujours une grande sous-estimation due à

la collection variable des informations mais aussi aux formes paucisymptomatiques non signalées. La chute des cas est plus nette aux États-Unis alors qu'elle stagne en France. Ces résultats nécessitent encore des discussions et des interprétations, mais ils sont instructifs et plaident en faveur de l'évolution des recommandations françaises.

Il semble donc utile de rapidement recommander en France la vaccination généralisée contre l'hépatite A chez les jeunes enfants et de ne plus se contenter de vacciner les groupes à risque.

BIBLIOGRAPHIE

- Centers for Disease Control and Prevention. Hepatitis A FAQs for health professionals (www.cdc.gov/hepatitis/HAV/HAVfaq.htm).
- SHIN EC, JEONG SH. Natural history, clinical manifestations, and pathogenesis of hepatitis A. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2018;8:a031708.
- HOFMEISTER MG, FOSTER MA, TESHAE EH. Epidemiology and transmission of hepatitis A virus and hepatitis E virus infections in the United States. *Cold Spring Harb Perspect Med*, 2019;9:a033431.
- MATHENY SC, KINGERY JE. Hepatitis A. *Am Fam Physician*, 2012;86:1027-1034.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A – Juin 2012. *Bull Épidémiol Hebd*, 2012;87:261-276.
- AFEF(Société Française d'Hépatologie): afef.asso.fr
- COUTURIER E, MOUNA L, LETORT MJ *et al*. Dix premières années de surveillance de l'hépatite A par la déclaration obligatoire, France, 2006-2015. *Bull Épidémiol Hebd*, 2018;5:68-77.
- Craiu, O. Bernard, E. Marc. Severe hepatitis A in French children - 11 years analysis and possible implications of vaccination. *ESPID*, 2009.
- Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021. *Bull Épidémiol Hebd*, juin 2021.
- Calendrier des vaccinations et recommandations vaccinales 2019. *Bull Épidémiol Hebd*, mars 2019.
- MELLOU K, SIDEROGLOU T, PAPAEVANGELOU V *et al*. Considerations on the current universal vaccination policy against hepatitis A in Greece after recent outbreaks. *PLoS One*, 2015;10:e0116939.
- FAILLON S, MARTINOT A, HAU I *et al*. Impact of travel on the seroprevalence of hepatitis A in children. *J Clin Virol*, 2013; 56:46-51.
- BOURBOTTE L, MERITET J-F, LEBON P *et al*. Séroprévalence de l'hépatite A chez les enfants issus de familles immigrées vivant en France et conséquences pour la vaccination. *Arch Pediatr*, 2011;18: 643-645.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les arboviroses : focus sur la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le zika



P. IMBERT

Centre de vaccinations internationales,
Centre hospitalier Annecy-Genevois,
ÉPAGNY-METZ-TESSY.

Les arboviroses sont des zoonoses dues aux arbovirus (*arthropod-borne virus*), transmis à l'Homme par des arthropodes hématophages (moustiques, tiques, phlébotomes) à partir d'un réservoir animal ou d'un individu infecté. Elles sévissent surtout dans les régions tropicales ou subtropicales, mais émergent depuis une dizaine d'années dans les régions tempérées dont la France métropolitaine, où surviennent des cas autochtones en période estivale.

Dans cet article, nous envisagerons la fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le zika, arboviroses ayant en commun le vecteur, leur expansion, mondiale avec transmission autochtone en milieu tempéré pour les 3 dernières, et des avancées récentes concernant la prévention antivectorielle et vaccinale. Leur place au sein des principales arboviroses humaines est indiquée dans le **tableau I**.

■ Épidémiologie

1. Virus

Les arbovirus sont des virus enveloppés à ARN appartenant à 7 familles, elles-mêmes divisées en plusieurs genres. Il en existe plus de 500, dont environ 50 ont un impact clinique. Ils appartiennent principalement à la famille des *Flaviviridae*, genre *Flavivirus*, dont le virus de la fièvre jaune (jaune se dit *flavus* en latin, d'où le nom de cette famille), de la dengue (mot dérivé du portugais décrivant une démarche "guindée") et du zika (nom d'une forêt en Ouganda). Deux autres familles sont importantes en clinique humaine : celle des *Togaviridae* (*Toga*: toge, cf. virus "enveloppés"), genre *Alphavirus*, dont le virus du chikungunya (CHIKV), mot tanzanien signifiant "marche courbée", et celle des *Bunyaviridae*, genre *Phlebovirus* (virus Toscana, etc.) [1].

Le virus de la dengue a quatre sérotypes (DENV-1, DENV-2, DENV-3 et DENV-4) n'entraînant pas d'immunité croisée contre les autres sérotypes, d'où la possibilité de réinfection (ou infection secondaire) par un sérotype différent, d'expression clinique souvent plus sévère que le premier épisode ou dengue primaire. On parle de théorie de la "facilitation immune" : la virémie lors d'une réinfection serait accrue par des anticorps "facilitants" induisant une suractivation de complément et de cytokines, favorisant les formes graves [1-3]. Mais cette théorie n'explique pas tout et la sévérité dépend probablement aussi de la virulence de la souche virale en cause et/ou de la susceptibilité de l'hôte [3, 4].

2. Vecteurs

Les quatre arboviroses étudiées ont comme vecteur commun un moustique du genre *Aedes*, *Ae. aegypti*, présent dans toutes les régions intertropicales (**tableau I**). Mais il n'est pas le seul vecteur. Ainsi, la fièvre jaune est transmise en Amérique du Sud par un moustique appelé *Haemagogus* et les quatre arboviroses sont aussi transmises par *Ae. albopictus*, le moustique tigre (reconnaissable par ses rayures blanches), qui s'est adapté aux régions à climat tempéré.

La répartition géographique de ces arboviroses est celle de leurs vecteurs (**fig. 1**), à l'exception de la fièvre jaune qui n'existe pas en Asie malgré la présence d'*Aedes* pour des raisons non élucidées (immunité croisée avec d'autres arboviroses?).

3. Transmission

Les arbovirus sont essentiellement des virus zoonotiques décrivant un cycle enzootique ou sylatique entre l'arthropode vecteur et le réservoir animal (**fig. 2A**). L'Homme représente un hôte accidentel pour le virus lorsqu'il vit à proximité du réservoir animal constitué soit d'animaux sauvages (oiseaux, primates non humains...), soit d'animaux domestiques (porc... ; **tableau I**).

Certains arbovirus sont capables de se propager à partir des patients infectés lorsque ceux-ci présentent des virémies suffisamment élevées pour infecter le vecteur. Ils décrivent alors un second cycle dit urbain ou épidémique lorsque l'Homme vient se substituer au réservoir animal, entretenant lui-même un cycle de transmission avec le vecteur. Ce second cycle est responsable

Famille	Genre	Virus/maladie	Répartition	Vecteurs	Réservoirs	Clinique
Flaviviridae	<i>Flavivirus</i>	Fièvre jaune	Afrique, Amérique du Sud	Moustiques (<i>Aedes</i> , <i>Haemagogus</i>)	Primates, Homme	Fièvre hémorragique
		Dengue (1, 2, 3, 4)*	Cosmopolite (climats chauds)	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Primates, Homme	Fièvre-algies, formes hémorragiques
		West Nile*	Cosmopolite	Moustiques (<i>Culex</i>)	Oiseaux	Fièvre-algies, méningoencéphalite
		Encéphalite à tiques*	Europe, Asie septentrionale	Tiques (<i>Ixodes</i>)	Mammifères, oiseaux	Méningoencéphalite
		Encéphalite japonaise	Asie	Moustiques (<i>Culex</i>)	Oiseaux, porc	Méningoencéphalite
		Encéphalite de Saint-Louis	Amérique du Nord	Moustiques (<i>Culex</i>)	Oiseaux	Méningoencéphalite
		Usutu*	Afrique, Europe	Moustiques (<i>Culex</i>)	Oiseaux	Méningoencéphalite
		Zika*	Cosmopolite (climats chauds)	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Primates, Homme	Fièvre-algies
Togaviridae	<i>Alphavirus</i>	Chikungunya*	Cosmopolite (climats chauds)	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Homme, primates, petits mammifères, oiseaux	Fièvre-algies
		Ross River	Australie, Océanie	Moustiques (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i>)	Marsupiaux, divers mammifères, oiseaux	Fièvre-algies
Bunyaviridae	<i>Orthobunyavirus</i>	Tahyna*	Cosmopolite	Moustiques (<i>Aedes</i> , <i>Culex</i> , <i>Anopheles</i>)	Rongeurs, petits mammifères	Fièvre
	<i>Phlebovirus</i>	Fièvre de la vallée du Rift	Afrique	Moustiques (<i>Aedes</i>)	Ruminants	Fièvre-algies, formes hémorragiques ou encéphalitiques
		Sandfly fever Toscana*	Régions méditerranéennes	Phlébotomes	Phlébotomes	Fièvre-algies, méningoencéphalite
	<i>Nairovirus</i>	Fièvre Crimée-Congo	Afrique, Asie, Moyen Orient, Balkans	Tiques (<i>Hyalomma</i>)	Mammifères sauvages et domestiques	Fièvre hémorragique

* Virus à risque de transmission en France métropolitaine.

Tableau I : Place de la fièvre jaune, de la dengue, du chikungunya et du zika au sein des principales arboviroses humaines.

d'épidémies en zones urbaines ou péri-urbaines de fièvre jaune, dengue, chikungunya ou zika (**fig. 2B**). Le virus présent dans la salive de l'arthropode vecteur est inoculé à l'hôte au cours du repas sanguin.

Il existe d'autres modes de transmission [1, 2, 7, 8] :

– par don de sang ou d'organes, amenant à pratiquer des tests virologiques chez les donneurs vivant en zone d'endémie et

à exclure temporairement les voyageurs de retour de zone de circulation ;

– transplacentaire et périnatale (sécrétions génitales maternelles et par l'allaitement), particulièrement étudiées lors des épidémies de chikungunya dans les îles de l'océan Indien puis en Inde (2004-2005), et de zika dans le Pacifique et en Amérique latine (2013-2015) ;

– sexuelle pour le virus zika (virus détecté dans le sperme jusqu'à J140).

4. Évolution épidémiologique [1, 5-8]

Les quatre arboviroses étudiées ont en commun leur berceau, situé en région tropicale ou subtropicale, où leur incidence a considérablement augmenté depuis 20 ans. La pandémie de COVID-19 a eu un impact négatif en 2020 sur la prévention (surveillance, dépistage précoce, vaccination) de la fièvre jaune, qui fait craindre son extension dans un proche avenir.

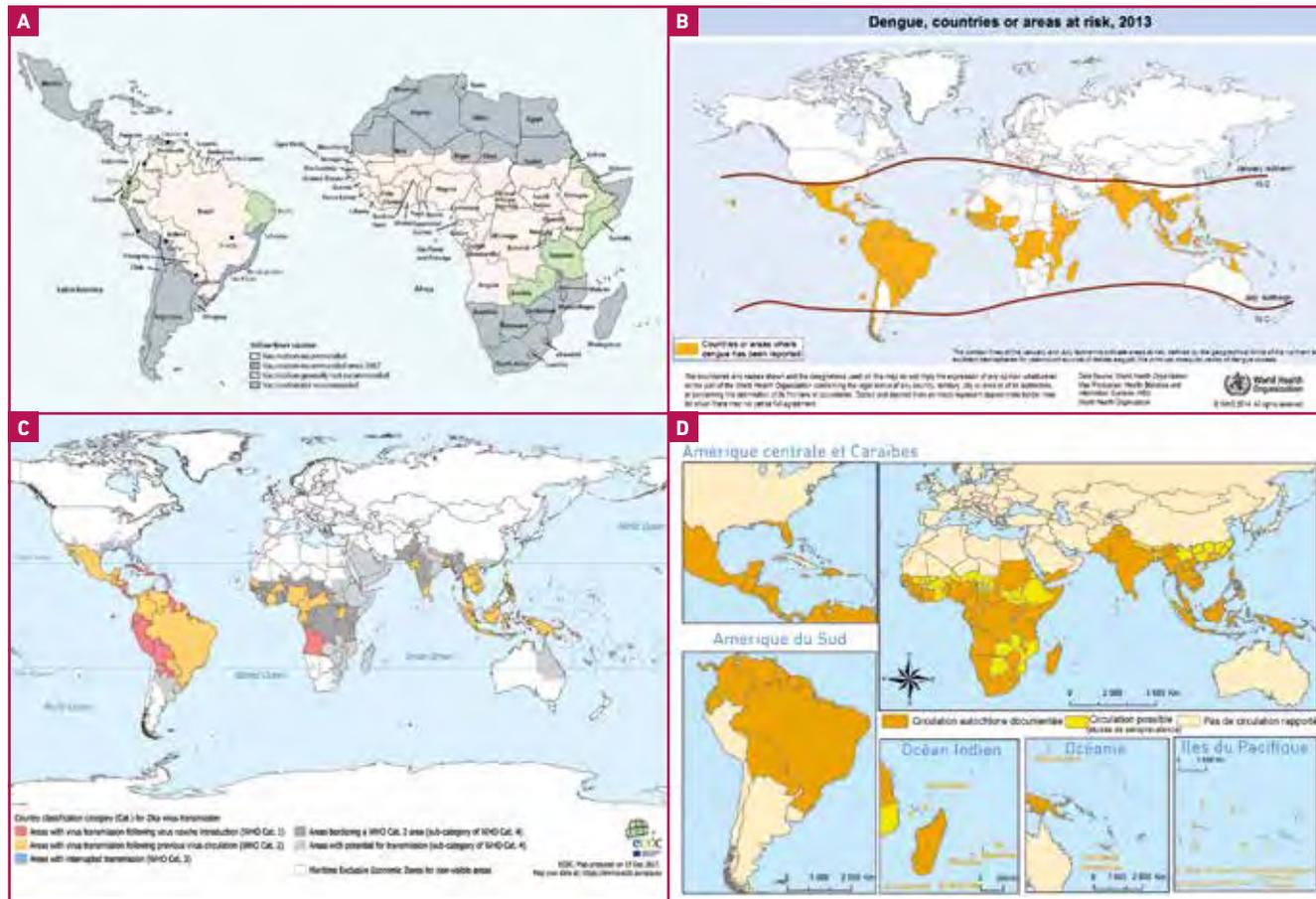


Fig. 1 : Répartition géographique des quatre arboviroses. A : fièvre jaune. B : dengue. C : chikungunya. D : zika [5, 6].

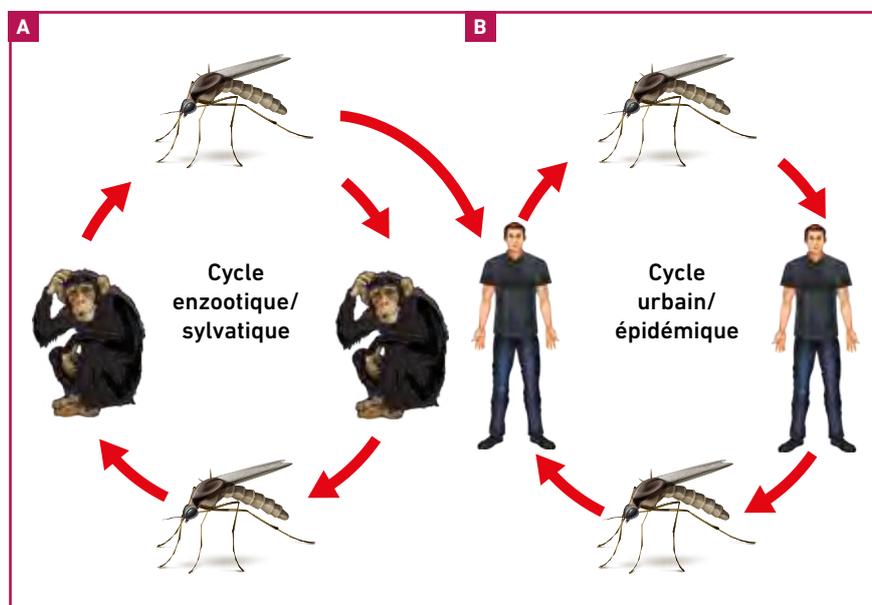


Fig. 2 : Cycles de transmission des arbovirus. A : le cycle sauvage. B : le cycle urbain.

Récemment, la dengue, le chikungunya et le zika ont émergé en Occident sous l'influence de plusieurs facteurs :

- l'adaptation des vecteurs à de nouvelles aires géographiques à la faveur du réchauffement climatique, particulièrement nette avec *Ae. albopictus*. Originaire d'Asie, ce moustique a ainsi étendu considérablement son aire de répartition, dont l'Europe depuis 1979. Début 2021, il était présent dans une trentaine de pays européens dont la France, où ce vecteur est établi dans 64 départements métropolitains (fig. 3) ;
- l'intensification des voyages favorisant le déplacement de vecteurs ou d'animaux (dont l'Homme) infectés ;
- des mutations de l'ARN des arbovirus permettant l'adaptation à de nouveaux vecteurs (cf. mutation de la glycoprotéine E du CHIKV détectée en 2004,

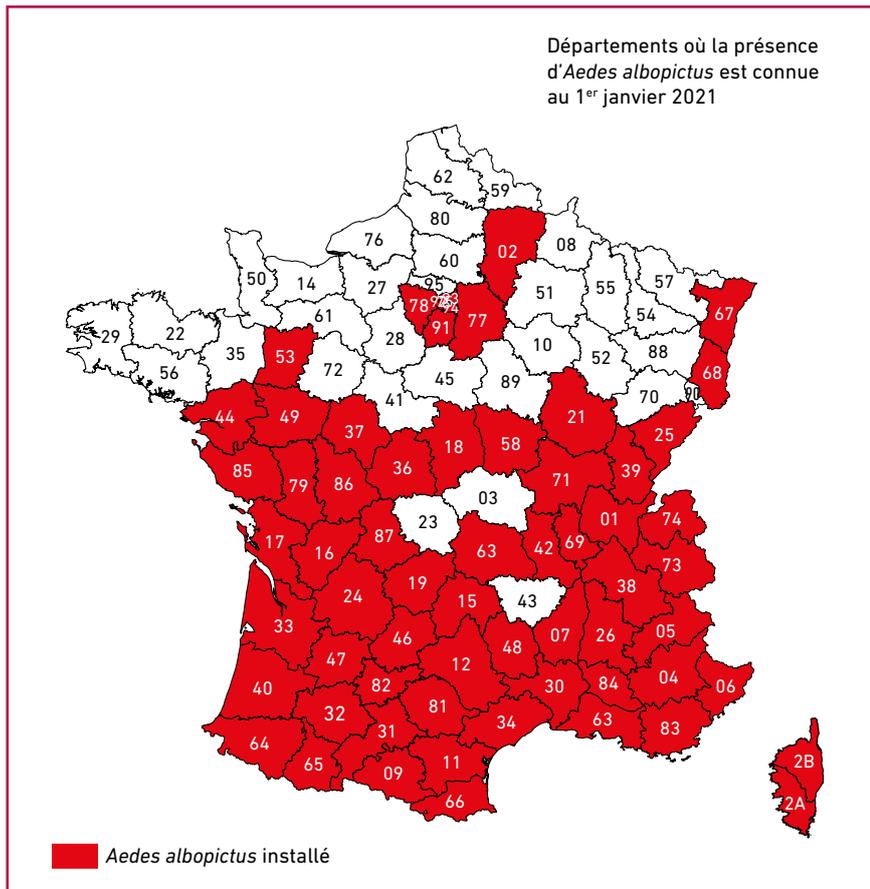


Fig. 3: Carte de présence du moustique tigre (*Aedes albopictus*) en France métropolitaine (solidarites-sante.gouv.fr/sante-et-environnement/risques-microbiologiques-physiques-et-chimiques/especes-nuisibles-et-parasites/article/cartes-de-presence-du-moustique-tigre-aedes-albopictus-en-france-metropolitaine#).

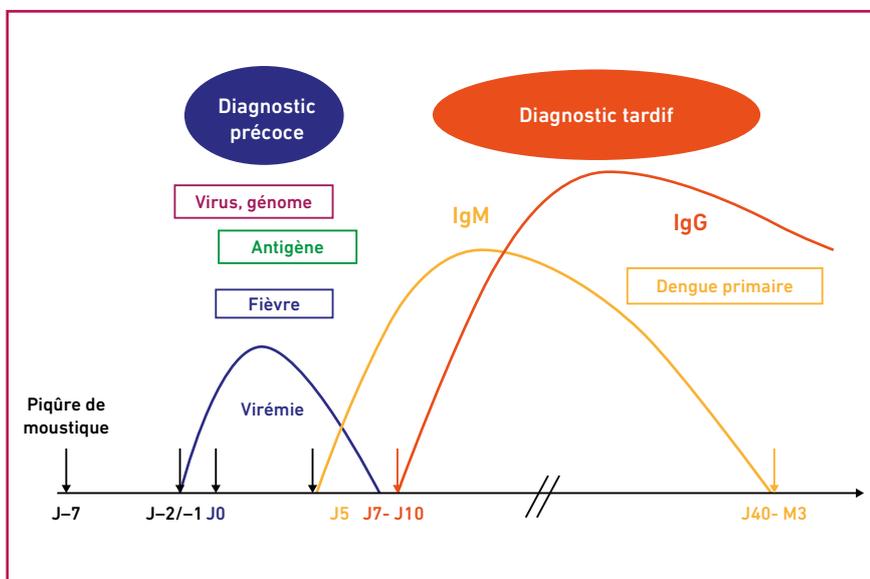


Fig. 4: Détection du virus et des anticorps au cours d'une arbovirose, cas de la dengue primaire [1].

ayant permis au virus de passer de son vecteur traditionnel *Ae. aegypti* à *Ae. albopictus*).

Ae. albopictus représente ainsi une véritable menace, car il rend possible la transmission autochtone de la dengue, du chikungunya et du zika, pour l'instant limitée à des cas sporadiques ou à des anadémies dans le sud-est de la France [6]. Ce risque justifie néanmoins l'application en France métropolitaine de mesures de prévention spécifiques.

■ Clinique

1. Chez l'enfant et l'adolescent [1, 5]

L'infection est asymptomatique dans près de 80 % des cas. Chez les patients symptomatiques, elle réalise un tableau clinique polymorphe lié au tropisme vasculaire, hépatique et cérébral de ces virus. Après une incubation courte de 1 à 12 jours, survient un syndrome pseudo-grippal associé ou non, selon les virus, à des atteintes articulaires et pouvant se compliquer d'une défaillance multiviscérale et/ou d'un syndrome hémorragique.

Le diagnostic repose essentiellement sur la mise en évidence de l'ARN viral avant J7 du début des signes cliniques (jusqu'à J10 dans les urines pour le virus zika) dans les échantillons biologiques par RT-PCR (*reverse transcription polymerase chain reaction*) et/ou d'IgM spécifiques dès J5, d'une séroconversion et/ou d'une augmentation significative du titre des IgG ($\times 4$) détectées par l'analyse de deux sérums distants de 10 à 15 jours. Le diagnostic précoce de dengue est également possible par la détection de l'antigène NS1, moins sensible que la PCR (fig. 4). Le diagnostic sérologique plus tardif est rendu difficile par la proximité génétique entre *Flavivirus* et *Alphavirus* à l'origine de réactions croisées.

Il n'existe pas de traitement spécifique pour ces quatre arboviroses.

>>> Fièvre jaune [1, 5]

L'Organisation mondiale de la santé (OMS) estime à 200 000 le nombre de cas annuels, dont 30 000 décès. Près de 90 % des cas surviennent en Afrique, où le risque pour le voyageur non vacciné séjournant 15 jours en zone d'endémie a été estimé à 50/100 000, soit 10 fois plus qu'en Amérique.

Le tableau clinique comporte successivement :

- un syndrome pseudo-grippal associé à des troubles digestifs et des algies intenses d'une durée de 3 à 6 jours ;
- une période de rémission de 2 à 24 heures ;
- puis une phase toxique chez 15 % des patients, qui associe des douleurs abdominales fébriles, une hépatite ictérique, une défaillance multiviscérale et des hémorragies (digestives...), évoluant vers le décès dans environ 50 % des cas.

>>> Dengue [1-3, 9]

Selon l'OMS, la moitié de la population mondiale est exposée à la dengue. Parmi environ 400 millions d'infections annuelles estimées (70 % en Asie), plus de 80 % sont bénignes ou asymptomatiques.

Chez les symptomatiques, la dengue se manifeste par un syndrome pseudo-grippal comportant des algies intenses (céphalées rétro-orbitaires, arthralgies, myalgies), une dysgueusie, des paresthésies parfois intenses et un exanthème maculopapuleux pouvant prendre un aspect purpurique. Lors de la défervescence, 3 à 7 jours après le début des symptômes, peuvent apparaître des signes d'alarme (douleurs abdominales, épanchements des séreuses [fig. 5], hémorragies muqueuses, hépatomégalie, troubles de la vigilance) à rechercher car faisant craindre une évolution vers une forme sévère. Biologiquement, il faut s'inquiéter d'une thrombopénie d'aggravation rapide et d'une hémococoncentration (hématocrite \geq 20 % de la valeur de base).

La dengue sévère (2 à 4 % des cas symptomatiques) se présente classiquement sous deux formes : la dengue hémorragique (fig. 6) et la dengue avec syndrome de choc (choc hypovolémique \pm hémorragique). Mais il existe d'autres manifestations graves : méningo-encéphalite, myocardite, hépatite fulminante. Le risque de dengue sévère est plus élevé lors des dengues secondaires, rares chez l'enfant voyageur.

Le traitement est uniquement symptomatique : antipyrétiques, hydratation, rétablissement de la volémie et transfusions dans les formes sévères. En zone d'endémie, la détection précoce des signes d'alarme et l'accès à des soins médicaux appropriés permettent de réduire le taux de mortalité de la dengue sévère à moins de 1 %.

>>> Chikungunya [1, 2, 7]

La forme symptomatique de l'enfant réalise un syndrome pseudo-grippal, souvent associé par ordre de fréquence décroissante à une éruption maculopapuleuse, des arthralgies, des myalgies, des troubles digestifs et des céphalées. Les formes graves sont rares : méningo-encéphalite, éruption vésiculo-bulleuse (surtout chez les nourrissons ; fig. 7). Les autres complications – hépatite, myocardite et hémorragies – se voient surtout à l'âge adulte, chez les personnes âgées ou avec comorbidité. Cette arbovirose a la particularité de pouvoir passer à la chronicité, surtout chez l'adulte, avec des polyarthralgies, voire de véritables polyarthrites requérant un traitement de fond.

>>> Zika [8, 10]

La symptomatologie est souvent fruste, sous forme d'un exanthème maculopapuleux isolé, et parfois bruyante, associant de façon variable l'éruption à un syndrome pseudo-grippal, une hyperhémie conjonctivale et des œdèmes des extrémités. Les complications à type de syndrome de Guillain-Barré,

méningo-encéphalite, myélite et névrite optique, liées au tropisme neurologique du virus, sont très rares chez l'enfant.

2. Chez le fœtus et le nouveau-né

Les conséquences fœtales et néonatales d'une contamination de la femme enceinte diffèrent selon l'arbovirose.



Fig. 5 : Dengue chez un enfant à Tahiti. Apparition à J3 d'un épanchement pleural droit, périhépatique et du Douglas (coll. Dr P. Imbert).



Fig. 6 : Dengue sévère (purpura, mœlena, collapsus, Hb : 30 g/L) au Cambodge (coll. Dr P. Imbert).



Fig. 7 : Chikungunya chez un nourrisson à La Réunion, éruption vésiculo-bulleuse (coll. Dr P. Gérardin).

POINTS FORTS

- La fièvre jaune, la dengue, le chikungunya et le zika sont des arboviroses transmises par des moustiques en pleine expansion à la faveur du réchauffement climatique.
- La dengue, le chikungunya et le zika ont acquis une transmission autochtone dans les régions tempérées dont la France, où elles font l'objet d'une surveillance et d'une prise en charge spécifiques.
- Les 4 infections ont des complications responsables de formes sévères et de décès (fièvre jaune, dengue), mais aussi de passage à la chronicité (chikungunya), d'infections néonatales graves (chikungunya, zika) et de malformations (zika).
- En l'absence de traitement spécifique, la prévention (lutte antivectorielle et vaccination) est la meilleure arme contre ces arboviroses.
- Actuellement, seule la fièvre jaune est prévenue efficacement par la vaccination. Concernant les 3 autres arboviroses, les vaccins ont une efficacité limitée ou sont encore en développement.

>>> Fièvre jaune

Il n'y a pas de preuve de conséquences fœtales ou néonatales d'une contamination *in utero* par le virus amaril. Il en est de même après l'administration du vaccin amaril à une femme enceinte [11].

>>> Dengue

Aucune malformation n'a été rapportée dans les suites d'une dengue maternelle. En revanche, celle-ci est pourvoyeuse d'issues défavorables de la grossesse (fausse couche, avortement, prématurité, retard de croissance intra-utérin) non spécifiques, liées au syndrome infectieux.

Lorsqu'une mère virémique accouche, le risque de dengue néonatale est élevé (60 %). Elle survient en moyenne 4 à 7 jours après la naissance. Le tableau est celui d'un sepsis néonatal avec fièvre élevée, rash maculopapuleux volontiers pétéchial et hépatomégalie quasi-constante, pouvant se compliquer d'une thrombopénie sévère et d'hémorragies

responsables de décès et de séquelles neurologiques [2, 12].

>>> Chikungunya

Aucune conséquence fœtale d'une infection maternelle n'a été rapportée. En revanche, environ 1 mère sur 2 ayant un chikungunya en fin de grossesse transmet le virus à son nouveau-né. Le chikungunya néonatal se manifeste au cours de la première semaine de vie. Les formes bénignes associent fièvre, éruption maculopapuleuse, œdème douloureux des extrémités et thrombopénie. Des complications graves surviennent environ 1 fois sur 2 : encéphalopathie, sepsis sévère avec choc, coagulation intravasculaire disséminée (CIVD), syndrome hémorragique. Le décès est rare mais les séquelles neurologiques sont possibles, attribuées surtout à l'hémorragie [2, 7].

>>> Zika

Les conséquences fœtales d'un zika maternel, ignorées jusque-là, ont par-

ticulièrement inquiété la communauté scientifique et l'opinion publique lors de l'épidémie de 2014-2016 dans le Pacifique, les Caraïbes et l'Amérique latine. En effet, des fœtopathies liées au neurotropisme du virus, avec atteinte cérébrale (microcéphalie, calcifications cérébrales, hydranencéphalie...) et oculaire (atrophie chorioretinienne ou maculaire...), ont été rapportées à une fréquence élevée au cours de cette épidémie, surtout au Brésil [8, 10, 13]. En fait, en dehors du Brésil, leur fréquence n'était pas supérieure à celle observée avec le cytomégalovirus (6 %) [13]. Les taux très élevés (> 40 %) rapportés dans certaines régions du Brésil s'expliqueraient selon certains auteurs par l'utilisation massive et contemporaine de l'épidémie de zika d'un pesticide, le pyriproxifène [14].

■ Prévention

Elle repose sur la protection contre les piqûres de moustique et sur la vaccination.

1. Lutte antivectorielle

En zone d'endémie, la lutte antivectorielle est essentielle. Elle comporte des mesures environnementales (lutte contre les gîtes larvaires, lâcher de moustiques mâles stériles...) et de protection personnelle actualisées chaque année pour les voyageurs [15].

D'autres mesures de lutte sont efficaces. Ainsi, le lâcher d'*Aedes* mâles infectés par *Wolbachia*, une bactérie tuant les œufs après l'accouplement, a montré depuis 10 ans son efficacité pour réduire la population d'*Ae. aegypti*. Aux Philippines, il a été montré que cette méthode réduisait durablement l'incidence de la dengue de 77 % quel que soit le sérotype et le risque d'hospitalisation pour dengue dans la zone expérimentale (0,4 %) *versus* la zone contrôlée (3 %) [16]. D'autres études ont montré

l'efficacité de *Wolbachia* pour prévenir la fièvre jaune, le chikungunya, le zika et d'autres maladies à transmission vectorielle.

En France métropolitaine, le risque de transmission autochtone de la dengue, du chikungunya et du zika fait l'objet d'une surveillance épidémiologique renforcée, comportant notamment une déclaration obligatoire et une prise en charge spécifique des cas et de leur entourage [6]. La prévention de la transmission sexuelle du zika et de la contamination de la femme enceinte fait également l'objet de recommandations spécifiques [13, 15].

2. Vaccination

La vaccination contre les arboviroses est un domaine en pleine évolution.

>>> Fièvre jaune

Le vaccin contre la fièvre jaune (ou vaccin amaril) disponible en France est un vaccin à virus vivant atténué préparé à partir de la souche 17D-204 produite sur embryon de poulet. Il est indiqué à partir de l'âge de 9 mois (exceptionnellement entre 6 et 9 mois dans des circonstances particulières) uniquement en centre agréé de vaccinations internationales, au moins 10 jours avant le départ en zone endémique ou épidémique lors de la primovaccination. Il est contre-indiqué avant l'âge de 6 mois et en cas d'allergie à l'œuf [15].

Plusieurs questions sont l'objet d'avancées récentes ou de discussions :

● *Co-administration des vaccins amaril et ROR*

Depuis 2021, la recommandation en France est de l'éviter, comme cela est préconisé au Royaume-Uni et aux États-Unis. Il est conseillé de respecter un délai minimum d'un mois entre les deux vaccins, sauf en cas de départ imminent en zone d'endémie amarile où

ils peuvent être administrés à n'importe quel intervalle [15].

● *Réalisation d'une 2^e dose*

L'OMS, considérant que ce vaccin assure une protection à vie, a étendu en 2016 la validité à vie du certificat international de vaccination. Néanmoins, selon le contexte, l'administration d'une 2^e dose peut être recommandée. En France, les recommandations actuelles sont d'administrer une 2^e dose en cas de nouveau départ dans une zone à risque dans les situations suivantes [15] :

- à partir de l'âge de 6 ans, pour les personnes ayant été vaccinées avant l'âge de 2 ans, à risque de perdre précocement les anticorps vaccinaux et de contracter la maladie (l'âge de 6 ans a été retenu car il correspond à un rendez-vous vaccinal DTPCa) [17-19] ;
- si la vaccination initiale date de plus de 10 ans, pour : les femmes ayant été vaccinées en cours de grossesse, les personnes vivant avec le VIH, les personnes immunodéprimées et les personnes qui se rendent dans un pays où une circulation active du virus est signalée.

● *Vaccination du sujet allergique à l'œuf*

Après confirmation de l'allergie, il est possible de le vacciner en induisant une tolérance par des doses croissantes de vaccin [20].

● *Vaccination par des doses réduites*

Dans un contexte d'urgence (flambées épidémiques) et de pénurie de vaccins, des campagnes de vaccination ont utilisé des doses réduites de vaccin. Cette stratégie est confortée par des données récentes selon lesquelles l'administration d'un cinquième de dose a obtenu le même taux de séroconversion à 1 mois qu'une dose entière de vaccin amaril [21]. Cependant, la vaccination par des doses réduites, dont la durée d'efficacité est inconnue, ne peut être retenue en primovaccination chez le voyageur.

>>> Dengue

L'absence d'immunité croisée entre les sérotypes et la crainte d'une gravité accrue par les anticorps facilitants lors des réinfections ont orienté la recherche vers un vaccin tétravalent, couvrant les quatre sérotypes.

Le seul vaccin ayant une autorisation de mise sur le marché européenne est un vaccin à virus vivant atténué, chimérique recombinant basé sur le vaccin fièvre jaune 17D, quadrivalent, selon un schéma à 3 doses (0, 6, 12 mois). Les très bons résultats initiaux des essais ont été tempérés par un risque accru d'hospitalisation et de dengue sévère chez les participants séronégatifs pour la dengue et vaccinés, par rapport aux séronégatifs non vaccinés [9]. Néanmoins, compte tenu de son efficacité (76 %) chez les séropositifs vaccinés, l'OMS l'a qualifié pour les zones endémiques chez les enfants âgés d'au moins 9 ans et séropositifs ou, à défaut de sérologie, dans les pays ayant une séroprévalence de la dengue > 70 %.

En France, la Haute Autorité de santé (HAS) considère qu'il peut être proposé aux sujets âgés de 9 à 45 ans ayant un antécédent d'infection par le DENV confirmée par la virologie et vivant dans les territoires français d'Amérique. Ce vaccin n'est pas commercialisé, mais il est disponible en s'adressant directement au laboratoire¹. Il n'est pas recommandé chez les voyageurs [15].

Parmi les candidats vaccins, un vaccin tétravalent vivant atténué selon un schéma à 2 doses a montré une efficacité à 3 ans, certes diminuant au fil du temps pour le risque d'infection (44,7 % à 3 ans), mais persistant (70,8 % à 3 ans) vis-à-vis du risque d'hospitalisation pour dengue. Un rappel est envisagé [22]. D'autres vaccins sont en cours de développement, dont un vaccin

¹ professionnels.vaccination-info-service.fr/Maladies-et-leurs-vaccins/Dengue

vivant atténué selon un schéma à 1 dose et un vaccin quadrivalent inactivé².

Récemment, la technologie de l'ARNm s'est invitée pour cette arbovirose avec des résultats intéressants. Ainsi, chez la souris, un vaccin codant pour les protéines de membrane et d'enveloppe de DENV-1 (prM/E mRNA-LNP) s'est montré très immunogène et très protecteur contre un challenge viral, sans provoquer de facilitation immunitaire [23].

>>> Chikungunya

De nombreux essais vaccinaux ont été menés depuis les années 1970 avec des virus atténués, des virus inactivés, des virus recombinants, des vaccins à acide désoxyribonucléique (ADN), des sous-unités recombinantes et des pseudovirus. La plupart ont été arrêtés, faute d'efficacité ou pour des effets indésirables – arthralgies postvaccinales notamment.

Actuellement, d'autres candidats vaccins prometteurs sont en cours de développement [24]. Parmi eux, un vaccin vivant atténué dont une partie du génome a été délétée a montré, dans un essai pilote de phase III chez 4 115 adultes, une séroprotection de 98,5 % à J28 avec une seule injection et un très bon profil de sécurité. Une demande d'autorisation de mise sur le marché est en cours aux États-Unis³. Un vaccin dérivé du vaccin contre la rougeole exprimant trois antigènes du CHIKV a donné de très bons résultats en phases I et II, malgré la présence de pré-immunité contre la rougeole chez tous les volontaires. Ce vaccin devrait maintenant être introduit dans un essai clinique d'efficacité de phase III⁴. Des stratégies de type ARNm sont également à l'étude.

² www.who.int/immunization/research/meetings_workshops/21_Dengue.pdf

³ valneva.com/press-release/valneva-announces-positive-phase-3-pivotal-results-for-its-single-shot-chikungunya-vaccine-candidate/?lang=fr

⁴ www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/chikungunya

>>> Zika

Il n'existe pas encore de vaccin mais la recherche est très active, ayant conduit au développement de nombreux candidats vaccins qui en sont encore au stade préclinique ou en phase I. Parmi eux, signalons deux vaccins ARNm, le mRNA 1325 et un ARNm avec un nucléoside modifié (1-méthylpseudouridine), ayant obtenu d'excellentes réponses anticorps et l'absence de virémie lors des challenges viraux [10, 24].

■ Conclusion

Au total, les quatre arboviroses étudiées dans cet article représentent des menaces majeures pour la santé publique mondiale. C'est dire l'importance de la recherche, en particulier dans les deux composantes majeures de la prévention, la lutte antivectorielle et la vaccination.

BIBLIOGRAPHIE

1. DUSSART P, CESAIRE R, SALL A. Dengue, fièvre jaune et autres arboviroses. *EMC - Maladies infectieuses*, 2012;9:1-24 [Article 8-062-A-10].
2. GÉRARDIN P. Aspects pédiatriques de la dengue et du chikungunya. *Arch Pediatr*, 2010;17:86-90.
3. HATCHUEL Y. Dengue. In: IMBERT P, MINODIER P. *Pédiatrie tropicale et des voyages*. Coll. Progrès en Pédiatrie, Doin éd, Rueil-Malmaison, 2012:271-284.
4. BOURNAZOS S, VO HTM, DUONG V *et al*. Antibody fucosylation predicts disease severity in secondary dengue infection. *Science*, 2021;372:1102-1105.
5. RENO E, QUAN NG, FRANCO-PAREDES C *et al*. Prevention of yellow fever in travellers: an update. *Lancet Infect Dis*, 2020;20:129-137.
6. Agence régionale de santé PACA. Surveillance épidémiologique de la dengue, du chikungunya et du zika. 6 mai 2021. www.paca.ars.sante.fr/surveillance-epidemiologique-de-la-dengue-du-chikungunya-et-du-zika
7. HAAS H, ROBIN S, RAMFUL D *et al*. Infections à virus chikungunya chez l'enfant. *Arch Pediatr*, 2009;16:S72-S79.
8. MORNAND P, IMBERT P. Faut-il craindre les infections par virus Zika en pédiatrie? *Réalités Pédiatriques*, 2016;203:24-29.
9. Organisation mondiale de la santé. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – juillet 2016. *Relev Epidemiol Hebd*, 2016;91:349-364.
10. POLAND GA, OVSYANNIKOVA IG, KENNEDY RB. Zika vaccine development: current status. *Mayo Clin Proc*, 2021;94:2572-2586.
11. IMBERT P, MOULIN F, MORNAND P *et al*. Vaccin amaril au cours de la grossesse ou de l'allaitement: que conseiller? *Med Trop*, 2010;70:321-324.
12. CARLES G. What are the true consequences of dengue during pregnancy? *Lancet Infect Dis*, 2016;16:765-766.
13. Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'évolution des recommandations sanitaires concernant le virus Zika à l'issue de la phase épidémique dans les territoires français d'Amérique (TFA), 16 février 2017.
14. VANCAMP P, SPIRHZANLOVA P, SÉBILLOT A *et al*. The pyriproxyfen metabolite, 4'-OH-PPF, disrupts thyroid hormone signaling in neural stem cells, modifying neurodevelopmental genes affected by ZIKA virus infection. *Environ Pollut*, 2021;285:117654.
15. Santé publique France. Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2021.
16. UTARINI A, INDIARIANI C, AHMAD RA *et al*. Efficacy of Wolbachia-infected mosquito deployments for the control of dengue. *N Engl J Med*, 2021;384:2177-2186.
17. DE NORONHA TG, MAIA MLS, RIBEIRO JGL *et al*. Duration of post-vaccination humoral immunity against yellow fever in children. *Vaccine*, 2019;37:7147-7154.
18. DOMINGO C, FRAISSINET J, ANSAH PO *et al*. Long-term immunity against yellow fever in children vaccinated during infancy: a longitudinal cohort study. *Lancet Infect Dis*, 2019;19:1363-1370.
19. DINIZ LMO, DE CASTRO ROMANELLI RM, BENTES AA. Yellow fever in children and adolescents previously immunized in Minas Gerais State, Brazil. *Vaccine*, 2020;38:6954-6958.
20. CANCELADO B, ARANDA C, MALLOZI M *et al*. Yellow fever vaccine and egg allergy. *Lancet*, 2019;19:812.

21. JUAN-GINER A, KIMATHI D, GRANTZ KH *et al.* Immunogenicity and safety of fractional doses of yellow fever vaccines: a randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet*, 2021;397:119-127.
22. RIVERA L, BISWAL S, SÁEZ-LLORENS X *et al.* Three years efficacy and safety of Takeda's dengue vaccine candidate (TAK-003). *Clin Infect Dis*, 2021 [Epub ahead of print].
23. WOLLNER CJ, RICHNER M, HASSERT MA *et al.* A Dengue virus serotype 1 mRNA-LNP vaccine elicits protective immune responses. *J Virol*, 2021;95:e02482-20.
24. SCHRAUF S, TSCHISMAROV R, TAUBER E *et al.* Current efforts in the development of vaccines for the prevention of Zika and Chikungunya virus infections. *Front Immunol*, 2020;11:592.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

La varicelle



H. HAAS

Service de Pédiatrie-Néonatalogie,
Centre Hospitalier Princesse Grace,
MONACO.

À la fin du XVIII^e siècle, Rudolf Augustin Vogel, professeur de l'université de Göttingen, donne pour la première fois le nom de *varicella* à cette maladie considérée comme une forme atténuée de variole. C'est l'Anglais William Heberden qui le premier, en 1785, va donner une description précise de la varicelle pour la distinguer de la variole [1].

Histoire naturelle de l'infection à virus varicelle-zona [2]

Le virus varicelle-zona (VZV) est un virus à ADN bicaténaire pourvu d'une enveloppe nécessaire à sa virulence. Son réservoir est strictement humain. Le virus est transporté par des gouttelettes à partir des sécrétions respiratoires ou du contenu des vésicules des sujets infectés. Après pénétration par les voies aériennes supérieures, le virus dissémine vers les ganglions lymphatiques régionaux où il se multiplie. Puis apparaît la première phase de virémie dans

les 7 à 9 jours de la phase d'incubation clinique au cours de laquelle le VZV se multiplie dans les cellules du système réticulo-endothélial. Une seconde virémie survient dans les 5 derniers jours de l'incubation et les premières heures après l'éruption, période pendant laquelle le virus se multiplie dans les cellules mononucléées sanguines et peut se déposer dans les cellules épithéliales de la peau et des muqueuses. Le VZV est isolé dans le sang dans 83 % des cas dans les 5 jours avant l'éruption et dans 100 % des cas dans les 1 à 2 jours avant l'éruption. Le virus atteint ensuite la peau, les muqueuses et, dans certains cas, les alvéoles pulmonaires, le système nerveux central, le foie, la moelle osseuse ou les surrénales.

L'incubation est en moyenne de 14 jours, avec des extrêmes entre 10 et 21 jours.

L'infection par le VZV entraîne une production d'anticorps IgG, IgM et IgA qui deviennent détectables dans le sérum environ 3 jours après le début de l'éruption. De même, les anticorps transmis de la mère à l'enfant protègent le nourrisson durant les 6 premiers mois de la vie.

L'immunité cellulaire joue un rôle très important et est indispensable pour contrôler la virémie et limiter la réplication virale dans les différents sites.

Le VZV migre ensuite dans les cellules ganglionnaires nerveuses du trijumeau et des racines de la moelle dorsale où il va demeurer quiescent. Chez le sujet sain, la varicelle, infection ou maladie, procure une immunité solide, de très longue durée (probablement à vie). Les lymphocytes T mémoire induits par la maladie initiale jouent un rôle essentiel

dans le maintien de cette latence. La réexposition au virus lors de contacts ultérieurs semble jouer un rôle fondamental dans le maintien de l'immunité contre le VZV et la prévention du zona.

Épidémiologie de la varicelle

Le risque d'être atteint de la varicelle au cours d'une vie est très élevé (environ 95 %) et celui d'au moins une réactivation du virus (zona) est de l'ordre de 15 à 20 %.

La varicelle est une affection hautement contagieuse : le taux d'attaque chez un sujet réceptif est de 86,6 % après un contact intrafamilial [2, 3] et de 10 à 35 % après contact moins intime au sein d'une collectivité [4]. Chaque année, en France, on compte environ près de 700 000 cas de varicelle (90 % ont moins de 10 ans), 3 000 hospitalisations (75 % ont moins de 10 ans) et 20 décès (30 % ont moins de 10 ans) [5]. Bien que la maladie soit généralement bénigne chez l'enfant en bonne santé, elle peut entraîner des complications graves, voire mortelles, surtout chez l'adulte non immunisé (risque de complications et de décès maximal surtout après 20 ans [6]), l'immunodéprimé (30 % de formes sévères avec un risque de décès d'environ 10 %), la femme enceinte et le nouveau-né.

Cependant, la gravité de la varicelle augmente avec l'âge. C'est surtout le nourrisson de moins de 1 an qui est à haut risque de formes graves avec un taux de mortalité 4 fois plus élevé que chez l'enfant de 1 à 14 ans [7]. Le risque augmente ensuite à l'adolescence avec davantage de lésions cutanées et des signes généraux plus importants [8].

Plusieurs études ont montré qu'en cas de contagé intrafamilial, les cas secondaires étaient en moyenne plus sévères que les cas primaires, en nombre de lésions cutanées et d'intensité des symptômes (prurit, dysphagie, insomnie) [9, 10]. Cette notion de cas secondaire est également retrouvée comme facteur de risque des complications bactériennes en général et des infections invasives à streptocoque en particulier [11].

Contrairement à ce qui est souvent signalé dans certains articles généraux ou recommandations, aucune étude de grande envergure ne signale les lésions cutanées préexistantes et notamment l'eczéma comme un facteur associé ou favorisant les formes graves [7, 12]. Environ 3 % des cas de varicelle font des complications précoces.

■ Clinique

1. Varicelle normale de l'enfant immunocompétent [4]

● *Varicelle classique*

Les prodromes comportent de la fièvre, des céphalées, des douleurs abdominales qui précèdent de 24 à 48 heures le début de l'éruption.

L'exanthème débute habituellement dans le cuir chevelu, sur la face ou le tronc. Les lésions cutanées sont constituées de macules érythémateuses qui se transforment en quelques heures en vésicules à contenu clair entourées d'un érythème à contour irrégulier (**fig. 1**). Elles s'accompagnent d'un prurit intense et d'une fièvre modérée dépassant rarement 38,5 °C. En 24 à 48 heures, le contenu des vésicules devient dense, elles s'ombiliquent en leur centre et les croûtes commencent à se former (**fig. 2**). Les lésions cutanées apparaissent par vagues successives qui atteignent le tronc puis les extrémités. Il est habituel de constater chez le même malade des vésicules d'âge différent. L'atteinte des

muqueuses oropharyngée, conjonctivale et génitale est habituelle.

La phase évolutive s'étale sur 1 à 7 jours, pendant laquelle de nouvelles lésions apparaissent. L'apparition de nouvelles lésions au-delà du 7^e jour est rare. Le nombre de vésicules est habituellement inférieur à 300 avec des extrêmes allant d'une dizaine à près de 2 000. Les formes inapparentes représentent environ 5 % [3].

La contagiosité de la varicelle est forte, débutant avant la phase éruptive et se poursuivant jusqu'à la dessiccation des vésicules.

La maladie se termine par la chute des croûtes qui laisse une dépigmentation transitoire de la peau et parfois des cicatrices, en particulier sur le visage.

● *Complications de la varicelle de l'enfant sain*

Globalement, les taux de complication rapportés sont compris entre 2 et 4 % [12, 13].



Fig. 1 : Varicelle simple (© coll. Dr Haas).



Fig. 2 : Varicelle croûteuse (© coll. Dr Haas).

>>> Les complications infectieuses bactériennes représentent près de 50 % des complications chez les enfants hospitalisés et sont l'apanage des enfants < 5 ans, avec un âge médian de 2 ans. Les germes en cause sont le plus souvent *Staphylococcus aureus* et *Streptococcus pyogenes* (surtout streptocoque β hémolytique du groupe A). Dans les études françaises, *Staphylococcus aureus* est nettement prévalent chez les enfants hospitalisés [14]. En revanche, dans les formes graves chez des patients admis en réanimation, *Streptococcus pyogenes* représente 44 % des germes isolés contre 28 % pour *Staphylococcus aureus* [15].

Les surinfections cutanées représentent l'essentiel : impétigo, lésions bulleuses (**fig. 3**). Les infections des tissus mous comprennent les dermoépidermites, les lymphangites et les abcès sous-cutanés. Une attention particulière est portée depuis quelques années sur l'incidence grandissante des fasciites nécrosantes qui comportent un risque vital lié au choc, mais aussi des troubles circulatoires nécessitant souvent des interventions mutilantes [16-18]. Ces bactéries sont souvent productrices de toxines responsables d'une pathologie spécifique. Outre le syndrome de choc toxique streptococcique, la varicelle représente chez l'enfant une des étiologies essentielles du syndrome de choc toxique staphylococcique lié à la TSST-1. Des formes particulièrement sévères de syndrome de la peau ébouillantée (liée à l'exfoliatine du staphylocoque ; **fig. 4**) avec choc



Fig. 3 : Varicelle surinfectée (© coll. Dr Haas).



Fig. 4 : Épidermolyse toxinique staphylococcique sur varicelle (© coll. Dr Haas).

par hyperperméabilité capillaire ont par ailleurs été observées [15].

>>> Les complications neurologiques représentent 20 % des causes d'hospitalisation [19]. Ce sont surtout les cérébellites (1/4 000 cas) de pathogénie inconnue avec ataxie, céphalées, nausées, vomissements, raideur méningée et nystagmus. L'évolution est bénigne avec résolution spontanée en quelques jours à quelques semaines. La méningo-encéphalite est beaucoup plus rare (1,7 à 4/10 000 cas aux États-Unis) et se manifeste habituellement 2 à 6 jours après le début de l'éruption par des troubles de la conscience, des convulsions et un syndrome méningé. Dans certains cas, le tableau se limite à une atteinte méningée sans manifestation cérébrale associée. L'évolution est habituellement rapidement favorable en 2 à 3 jours, mais la mortalité serait cependant de 5 à 18 % [4]. La pathogénie n'est pas claire : des données suggèrent une répllication active du virus dans le système nerveux mais, à l'inverse, l'aspect histologique est celui des encéphalites de mécanisme immuno-allergique [20].

Enfin, dans les années 1970-1980, le syndrome de Reye a représenté aux États-Unis (3 à 4/100 000 cas) une cause essentielle de mortalité dans la varicelle [12]. Il s'agit d'une encéphalopathie aiguë avec insuffisance hépatocellulaire aiguë. L'œdème cérébral est la cause habituelle du décès et des séquelles. La consommation d'aspirine associée à l'infection virale est apparue comme un facteur essentiel au déclenchement de ce syn-

drome et est devenue beaucoup plus rare depuis que des consignes restrictives ont été données quant à son utilisation [21]. En France, comme dans la plupart des pays européens, le syndrome de Reye a toujours été une maladie rare et, de ce fait, ses relations avec la varicelle et la consommation d'aspirine sont difficiles à établir. Les autres complications neurologiques sont rares : myélite transverse, syndrome de Guillain-Barré, névrite optique [22, 23].

>>> Les pneumopathies sont des complications fréquentes et graves de la varicelle de l'adulte. Elles sont en revanche rares chez l'enfant sans facteur de risque particulier, sauf chez le nourrisson de moins de 6 mois où elles représentent la cause prédominante de mortalité [19]. Il faut distinguer les surinfections bactériennes, sous forme de pneumopathie ou de pleuro-pneumopathie (essentiellement à pneumocoque, streptocoque hémolytique ou staphylocoque) et les pneumopathies interstitielles, directement liées au virus de la varicelle et survenant le plus souvent chez des immunodéprimés. Ces pneumopathies peuvent entraîner un véritable syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA) [15].

>>> Les hépatites : l'élévation modérée des transaminases est fréquente au cours de la varicelle mais habituellement asymptomatique chez l'enfant immunocompétent [12]. En cas de vomissement associé, l'éventualité d'un syndrome de Reye doit être préférentiellement considérée.

>>> Les thrombopénies : la varicelle peut se compliquer de thrombopénie aiguë précoce, liée à une atteinte directe des mégacaryocytes par le VZV. Elle est habituellement résolutive en quelques jours mais s'accompagne d'un risque hémorragique non négligeable. Une thrombopénie post-infectieuse, de mécanisme immunologique avec présence d'anticorps antiplaquettes, peut apparaître plus rarement avec un délai de

1 à 2 semaines voire davantage et est également habituellement régressive [24].

>>> Autres complications plus rares :

- les thromboses vasculaires peuvent être à l'origine de complications sévères. Elles se manifestent au cours de la phase de convalescence de la varicelle et semblent liées à un déficit acquis et transitoire en protéine S avec présence d'auto-anticorps circulants [25] ;
- les complications rénales : de rares cas de glomérulonéphrite aiguë environ 3 semaines après l'éruption, ainsi que quelques cas de syndrome néphrotique et de syndrome hémolytique et urémique ont été décrits [26] ;
- les arthrites peuvent être directement liées au virus, retrouvé dans l'articulation. Des arthrites réactives ont également été observées. Enfin, une arthrite suppurée streptococcique ou staphylococcique peut compliquer la surinfection des lésions cutanées. Les arthrites non bactériennes guérissent habituellement en 3 à 5 jours [27] ;
- les complications oculaires : des uvéites et kératites ont été rapportées [28] ;
- les myocardites sont à l'origine d'une mortalité significative, des péricardites, des pancréatites et des orchites ont également été rapportées [29-31].

>>> Les complications en lien avec des médicaments : sont essentiellement concernés les corticoïdes et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).

La possibilité de survenue de formes graves de varicelle sous corticothérapie orale est connue de longue date [32]. Le problème est de savoir dans quelle mesure une simple cure orale brève de corticothérapie, voire une corticothérapie inhalée, peut favoriser ce type de complication. Les situations cliniques concernent essentiellement le traitement de l'asthme.

Les données de la littérature sont contradictoires : il existe indiscutablement des observations ponctuelles de formes graves ou mortelles de varicelle chez des

enfants asthmatiques ayant reçu une cure orale courte et unique de corticothérapie à forte dose pendant la phase d'incubation de la varicelle [33], ou traités par corticoïdes inhalés pour sinusite chronique [34] ou asthme [35], alors que d'autres études ne montrent pas d'augmentation du risque de décès, notamment une publication où 13 enfants asthmatiques traités par budésonide inhalé ont présenté une varicelle banale sans aucune complication [36]. En fait, l'utilisation des stéroïdes inhalés pourrait déprimer l'immunité locale nasopharyngée pendant la phase de réplication dans le tissu lymphatique respiratoire, entraînant une augmentation de la charge virale et une sévérité accrue de la maladie.

Depuis quelques années, l'attention est attirée sur le rôle favorisant possible de l'utilisation des AINS sur la survenue de fasciites nécrosantes et d'infections invasives à streptocoque hémolytique au cours de la varicelle [37, 38].

Les AINS pourraient intervenir de deux manières : par inhibition de l'activité de phagocytose des polynucléaires, d'une part, et en retardant le diagnostic du fait de leur effet anti-inflammatoire, d'autre part. Il est en réalité très difficile d'établir une relation statistique entre l'utilisation d'un produit de consommation courante et un événement rare. L'étude rétrospective de Zerr *et al.* [39] a constaté une association significative entre ibuprofène et fasciites nécrosantes lors de la varicelle sans pouvoir affirmer de lien de causalité. Une étude prospective réalisée aux États-Unis suggère que l'ibuprofène pourrait en fait avoir été utilisé dans les varicelles très fébriles ou douloureuses, cela pouvant représenter les premières manifestations d'une fasciite nécrosante [38]. Dans l'enquête française effectuée en réanimation, 26 % des enfants admis pour une complication de la varicelle, 36 % des enfants présentant une surinfection bactérienne (contre 15 % des enfants présentant une complication non bactérienne) et 57 %

des enfants présentant une surinfection à *Streptococcus pyogenes* avaient reçu des AINS. Le risque de présenter une infection à streptocoque était significativement plus élevé chez les enfants exposés aux AINS ($p = 0,036$) [15].

Malgré les controverses, les autorités de santé ont émis une recommandation de ne pas utiliser les AINS à titre antithermique au cours de la varicelle [40].

2. Varicelle de l'immunodéprimé

Les sujets immunodéprimés les plus à risque de faire une forme grave de varicelle sont ceux qui présentent une atteinte de l'immunité cellulaire. Cela concerne les déficits immunitaires congénitaux et surtout les déficits immunitaires acquis liés à une pathologie maligne et à sa thérapeutique (immunosuppresseurs, chimiothérapie, corticothérapie), ainsi que les transplantés d'organe et surtout de moelle osseuse [41, 42].

La varicelle de l'immunodéprimé se caractérise d'abord par son caractère atypique : les lésions cutanées, rapidement étendues à tout le corps, se présentent sous formes d'éléments hémorragiques, pseudo-purpuriques puis nécrotiques. L'évolution se complique rapidement d'une atteinte multiviscérale : pneumopathie, hépatite fulminante avec syndrome hémorragique, pancytopenie par atteinte médullaire et encéphalopathie.

3. Varicelles congénitales et varicelles du nouveau-né

● Varicelle congénitale

En France, le nombre de cas de varicelle congénitale a été estimé entre 1 à 4 par an : le risque d'embryopathie est estimé à 0,42 % avant la 13^e semaine et de 1,2 à 2,6 % entre la 14^e et la 20^e semaine [43]. Le syndrome de varicelle congénitale est une fœtopathie sévère comportant [44] :

- des lésions vésiculo-bulleuses le plus souvent unilatérales le long d'un trajet nerveux ;

- une atteinte du squelette avec hypoplasie d'un membre, des doigts ou des orteils, pieds bots, contractures articulaires ;
- des lésions oculaires (choriorétinite, cataracte congénitale, atrophie optique, opacités cornéennes, microphthalmie) ;
- une atteinte du système nerveux ;
- un retard de croissance dans près de la moitié des cas.

Le pronostic est généralement sévère, bien que difficilement prévisible.

● Varicelle du nouveau-né

Il convient de distinguer la période périnatale de celle après 10 jours de vie.

>>> La varicelle périnatale

Elle concerne les cas de varicelle maternelle survenant dans les 3 semaines précédant l'accouchement. Le risque de transmission au nouveau-né se situe entre 20 et 50 % et la varicelle néonatale survient dans les 10 premiers jours de vie. La gravité de l'atteinte fœtale dépend de la date de la varicelle de la mère. Le fœtus est contaminé par voie hématogène lors de la 1^{re} ou 2^e virémie. Les anticorps produits par la mère n'étant transmis au fœtus que 5 à 6 jours après le début de l'éruption, si l'accouchement survient avant ce délai, le fœtus contaminé ne bénéficiera d'aucune protection par les anticorps maternels. Ainsi, le risque est maximal si l'éruption maternelle survient entre 5 jours avant et 2 jours après l'accouchement. Cette varicelle néonatale à transmission périnatale se caractérise par une éruption intense et généralisée avec des lésions ulcéro-nécrotiques de la peau et des muqueuses, une atteinte pulmonaire ou viscérale et un risque de mortalité entre 0 et 30 % [45].

>>> La varicelle du nouveau-né après 10 jours de vie

Dans la plupart des cas, le nouveau-né sera protégé par les anticorps maternels et présentera une forme minime de

varicelle. Cependant, des formes sévères ont été décrites, ce qui justifie une surveillance rapprochée et fait discuter la mise en route d'un traitement prophylactique [46].

4. Zona

La réactivation est responsable de lésions vésiculeuses le long d'un nerf sensoriel sur un territoire de dermatome : le zona. Le zona est rare en pédiatrie (0,47 cas pour 1 000 enfants de moins de 14 ans par année aux États-Unis), et considéré comme souvent moins douloureux et invalidant que chez l'adulte. Il survient plus fréquemment chez les enfants exposés *in utero* à une varicelle maternelle ou ayant fait une varicelle avant l'âge de 1 an (4,1 cas pour 1 000 enfants de 1 à 12 ans par année chez les moins de 14 ans)

Il ne nécessite pas de traitement spécifique en dehors des formes ophtalmiques, des formes compliquées ou en cas de terrain immunodéprimé. Son diagnostic est essentiellement clinique. Le zona est beaucoup moins contagieux que la varicelle car la contagion se fait uniquement *via* les vésicules et non par voie aérienne. Les complications les plus fréquentes sont une surinfection bactérienne secondaire, une dépigmentation et des cicatrices. La complication principale du zona, exceptionnelle chez l'enfant et fréquente chez l'adulte, réside dans l'existence d'algies aiguës et/ou chroniques (douleurs post-zoostériennes) pouvant se prolonger plus de 6 mois.

■ Vaccination

Les vaccins contre la varicelle sont constitués de la souche virale OKA, dont l'atténuation est obtenue après plus d'une trentaine de passages sur des cultures cellulaires de cobaye et humaines. Il s'agit donc de vaccins vivants atténués [2].

Chez l'enfant sain, la tolérance clinique du vaccin est bonne. Des réactions

locales à l'injection, généralement discrètes et transitoires (< 72 h), sont observées dans 10 % des cas. Des éruptions varicelliformes composées d'éléments peu nombreux (en moyenne < 20) sont signalées dans 4 à 6 % des cas, soit localisées au point d'injection, soit généralisées. Elles surviennent surtout entre le 14^e et le 25^e jour qui suit la vaccination.

Le vaccin est bien supporté par l'adulte sain, même si des réactions locales et des éruptions papulo-vésiculeuses sont plus souvent observées que chez l'enfant (21 et 10 % respectivement).

Bien que le virus vaccinal ait pu être isolé des lésions cutanées dans quelques rares cas chez l'enfant et l'adulte, aucun des membres réceptifs de l'entourage n'a

présenté de contamination vaccinale clinique ou infraclinique (réponse immunitaire), y compris les enfants cancéreux appartenant à la fratrie des enfants sains immunisés.

Si le vaccin induit peu d'effets indésirables chez le sujet sain, ceux-ci sont loin d'être négligeables chez l'enfant atteint de néoplasie et la possibilité d'infection grave provoquée par le vaccin doit être considérée, en particulier sur les terrains présentant une dépression profonde de l'immunité cellulaire (leucémies T et lymphomes malins).

La vaccination des enfants atteints de néoplasie ne doit être réalisée qu'en période de rémission chez des sujets présentant une numération stable des

LE SAVIEZ-VOUS ?

Recommandation vaccinale en vigueur en France

La vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois n'est pas recommandée dans une perspective de santé publique.

La vaccination contre la varicelle est recommandée pour :

- **Les adolescents âgés de 12 à 18 ans n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle* (en cas d'histoire douteuse, un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué).**
- **Les femmes en âge de procréer, notamment celles ayant un projet de grossesse, et sans antécédent clinique de varicelle (un contrôle sérologique préalable peut être pratiqué).**
- **Les femmes n'ayant pas d'antécédent clinique de varicelle* dans les suites d'une première grossesse.**
- **Toute personne sans antécédent de varicelle* et dont la sérologie est négative, en contact étroit avec des personnes immunodéprimées. Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours.**
- **Les personnes en attente de greffe, dans les 6 mois précédant une greffe d'organe solide, sans antécédents de varicelle* et dont la sérologie est négative (avec 2 doses à au moins 1 mois d'intervalle).**

*ou dont l'histoire est douteuse.

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. La grossesse doit être évitée dans le mois qui suit la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes qui viennent d'être vaccinées et ayant l'intention de débuter une grossesse de différer leur projet d'un mois.

polynucléaires et des lymphocytes ($> 500/\text{mm}^3$). La chimiothérapie d'entretien doit être suspendue une semaine avant et après la vaccination, les effets indésirables sont moins nombreux avec ce protocole que sous chimiothérapie continue. L'institution d'une corticothérapie doit être différée au moins 2 semaines après la vaccination.

La protection conférée par la vaccination chez l'enfant sain est de plus de 90 % avec un recul de 7 à 10 ans. La varicelle chez les vaccinés est, dans tous les cas, atténuée par rapport à la maladie naturelle (nombre moyen d'éléments cutanés < 50 , éruption non vésiculeuse dans 50 % des cas). La fréquence et sa sévérité n'augmentent pas avec le temps écoulé depuis la vaccination, démontrant le maintien à long terme de l'efficacité du vaccin.

L'efficacité du vaccin est plus faible chez l'enfant leucémique en rémission (87 %) ainsi que chez l'adulte (70 %), mais la maladie chez les vaccinés est fortement atténuée. La fréquence est plus élevée chez les patients vaccinés ayant la plus faible réponse immunitaire humorale et cellulaire, mais reste encore bien inférieure à celle des sujets non vaccinés (30 vs 90 %).

Chez les sujets réceptifs ayant été au contact d'une varicelle, le vaccin confère une protection de 90 % lorsqu'il est administré dans les 3 jours suivant le contact et de 67 % lorsque le délai est porté à 5 jours. Dans tous les cas, la maladie des vaccinés est atténuée par rapport à celle contractée par les sujets non vaccinés. L'efficacité de la vaccination post-contact est liée au fait que l'inoculation directe du virus vaccinal court-circuite la phase initiale de réplication du virus sauvage au niveau des ganglions lymphatiques cervicaux (durée 4 à 6 jours) et induit très rapidement une immunité cellulaire neutralisant le virus sauvage.

Alors que la vaccination anti-varicelle est recommandée chez tous les nourrissons

dans de nombreux pays aux conditions économiques et sanitaires comparables à la France (Italie, Luxembourg, Allemagne, Canada, États-Unis), la recommandation française ne concerne que les enfants et adultes de plus de 11 ans non immuns ou l'entourage des personnes à risque de varicelle grave (immunodéprimés). Une méta-analyse sur les données d'efficacité vaccinale provenant des pays ayant implémenté cette vaccination suggère une efficacité de 81 % (IC 95 % : 78-84) sur toutes les formes de varicelle après une dose, de 92 % (IC 95 % : 88-95) après 2 doses et de 98 % (IC 95 % : 97-99) sur les formes modérées et sévères après une dose [47]. Deux vaccins ont l'autorisation de mise sur le marché (AMM) en France et peuvent s'administrer à partir de 12 mois en 2 doses, avec un intervalle entre les 2 doses qui ne peut être inférieur à 4 semaines.

La réticence à l'implémentation d'une vaccination de l'ensemble des nourrissons est née d'une étude publiée en 2002 par Brisson *et al.*, qui ont proposé une modélisation de l'évolution de l'incidence des zozonas en cas de vaccination généralisée des enfants contre la varicelle, en se basant sur la constatation que les adultes vivant dans des foyers avec de jeunes enfants avaient une meilleure immunité anti-varicelle et faisaient moins de zozonas. Cette modélisation prévoyait une augmentation des zozonas avec un pic environ 20 ans après le début de la vaccination généralisée [48]. Les données publiées récemment sur l'épidémiologie de la varicelle et du zozona aux États-Unis n'ont pas confirmé cette hypothèse. La vaccination a été implémentée chez les nourrissons entre 12 et 18 mois aux États-Unis dès 1996 avec un schéma à 1 dose puis à 2 doses en 2006, avec également une vaccination anti-zozona pour les plus de 60 ans puis pour les plus de 50 ans en 2011.

Ces données montrent que l'incidence de la varicelle a chuté chez les moins de 10 ans et n'a pas augmenté dans les

autres classes d'âge. Quant à l'incidence du zozona, elle a diminué chez les moins de 17 ans et l'élévation de l'incidence observée avant la vaccination ne s'est pas accélérée chez les adultes, y compris chez ceux non ciblés par la vaccination anti-zozona [49]. Une étude comparant la réponse humorale et cellulaire des adultes de plus de 50 ans dans des pays à différents niveaux de circulation virale de la varicelle dans la population (vaccination large, vaccination partielle ou pas de vaccination) n'a pas mis en évidence de différence significative, réfutant l'hypothèse de l'importance de la stimulation exogène pour maintenir une immunité efficace [50, 51].

Compte tenu de ces différents éléments, il paraîtrait licite de proposer la vaccination anti-varicelle à l'ensemble des nourrissons (à l'exception de ceux avec une immunodépression cellulaire) à partir de 12 mois, avec un schéma à 2 doses espacées d'au moins 4 à 6 semaines selon le vaccin. Cette vaccination n'est pas actuellement remboursée.

■ Traitement

1. Traitement spécifique

Si, dans la plupart des cas, un traitement symptomatique suffit en attendant l'évolution spontanée vers la guérison, se pose la question dans certaines situations de l'opportunité d'un traitement spécifique antiviral à visée curatrice mais aussi parfois à but préventif.

● Antiviraux disponibles

Tous les antiviraux utilisables dans le traitement des infections à VZV ne sont actifs que sur les virus en phase de réplication et non sur les formes latentes. L'acyclovir (ACV), le valacyclovir, le famciclovir, le penciclovir, le cidofovir, le foscarnet et la brivudine sont les principales molécules utilisables par voie générale. Ce sont des analogues nucléosidiques dont l'action dépend

de la thymidine kinase virale pour leur monophosphorylation initiale, puis les autres phosphorylations aboutissant à la forme active triphosphate sont réalisées par les kinases cellulaires. Une fois la triphosphorylation réalisée, l'agent antiviral inhibe par compétition l'ADN polymérase, aboutissant à un blocage total et définitif de la réplication virale. Ce mécanisme d'action dépendant de la kinase virale explique l'action ciblée sur les cellules infectées et le respect des cellules saines. Les mécanismes de résistance du VZV vis-à-vis des analogues nucléosidiques reposent sur une altération ou un déficit de ces thymidines kinases virales. Les données actuelles concernant la brivudine ne permettent pas son utilisation chez l'enfant, la femme enceinte et pendant l'allaitement. L'intérêt du cidofovir et du foscarnet réside dans leur capacité à rester actifs sur les souches déficientes en thymidine kinase. Ils s'administrent par voie intraveineuse. Grâce à la très longue demi-vie intracellulaire de ces métabolites, le cidofovir peut être administré une fois par semaine. Cependant, en raison de sa néphrotoxicité, son utilisation est indiquée uniquement dans les formes résistantes à l'ACV, par voie intraveineuse et en association avec le probénécide pour limiter sa toxicité. La résistance des VZV à l'ACV est très rare en dehors du contexte d'un traitement prolongé chez les patients immunosupprimés.

Si ces molécules sont maintenant largement utilisées dans de nombreux pays européens pour le traitement curatif ou préventif des infections à cytomégalo-virus, HSV 1 ou 2, leur prescription dans le cadre du VZV reste discutée. Seule, l'ACV a fait l'objet depuis de nombreuses années d'études de pharmacocinétique et d'efficacité sur un nombre important d'adultes et parfois d'enfants, au point de devenir le traitement de référence.

La biodisponibilité par voie orale de l'ACV n'est que de 10 à 20 % alors que pour le valacyclovir, qui est sa pro-drogue, celle-ci est de 55 %. Le valacyclovir par voie orale permet ainsi

d'obtenir des concentrations plasmatiques d'ACV uniquement obtenues avec les formes intraveineuses [52]. Cette meilleure biodisponibilité du valacyclovir permet une diminution du nombre de prises quotidiennes et une meilleure compliance. La tolérance de l'acyclovir oral est habituellement excellente ; les effets secondaires sont rares et peuvent consister en des troubles digestifs, un rash ou des céphalées. Des effets neurologiques ont été rarement décrits, essentiellement avec la forme IV et dans des contextes d'insuffisance rénale.

Le valacyclovir a une AMM à partir de 12 ans pour le traitement des infections herpétiques cutanéomuqueuses ou du zona. Il est possible de l'utiliser avec des posologies adaptées lorsque l'enfant est capable d'avaler des comprimés.

● **Traitement curatif**

Le traitement curatif de la varicelle s'impose pour les formes néonatales quand la mère n'est pas immunisée (pas de protection par absence d'anticorps maternels transmis), les enfants immunodéprimés et en cas d'atteintes disséminées avec atteinte viscérale. Il repose alors principalement sur l'ACV en intraveineux et donc réalisé en milieu hospitalier. La posologie recommandée est de 500 mg/m² ou 20 mg/kg toutes les 8 heures. Plusieurs études sur de faibles effectifs ont comparé l'évolution chez des enfants traités par ACV intraveineux pendant 3 jours suivi de 7 jours de traitement par voie orale *versus* valacyclovir par voie orale pendant 7 jours à la posologie de 500 à 750 mg 3 fois par jour. Les deux protocoles étaient aussi efficaces dans la prévention des complications chez les cardiaques transplantés sous immunosuppresseurs [53].

L'intérêt d'un traitement curatif chez l'enfant en dehors de ces situations au cours d'une varicelle banale est limité. Une revue systématique publiée en 2015 a mis en évidence que, chez 429 enfants traités par ACV dans les 24 premières

heures de l'éruption, la fièvre durait en moyenne 1,1 jour de moins en comparaison des 427 enfants traités par un placebo (IC 95 % : -1,3 à -0,9 jours), mais qu'il n'y avait pas de différence significative concernant la durée en jours d'apparition de nouvelles lésions [54].

Le traitement de la varicelle n'est donc pas recommandé en routine chez les jeunes enfants précédemment sains. Il peut être envisagé dans des formes sévères d'emblée (vésicules diffuses et/ou signes généraux marqués) ou après l'âge de 12 ans, à condition qu'il soit prescrit tôt dans les premières 24 h.

Concernant le zona, chez l'enfant immunocompétent, il n'y a pas d'indication à traiter en dehors des atteintes faciales et en particulier ophtalmiques afin de prévenir les kératites et les iridocyclites, des rares formes très algiques ou s'étendant sur plusieurs dermatomes (attention dans ce cas à une immunodépression non diagnostiquée). Après l'âge de 12 ans, le valacyclovir peut être utilisé aux mêmes posologies que chez l'adulte soit 1 000 mg 3 fois par jour. La biodisponibilité de l'ACV étant beaucoup moins bonne, un traitement initial par voie intraveineuse devra être envisagé pour les enfants plus jeunes dans les formes sévères et/ou faciales, avec un relai oral selon l'évolution clinique par 20 mg/kg d'ACV par dose 4 fois par jour ou valacyclovir 20 mg/kg par dose 3 fois par jour lorsque les comprimés peuvent être avalés [55]. Le traitement doit être instauré au mieux dans les 3 premiers jours depuis le début des symptômes et pour une durée de 7 à 10 jours. Un suivi ophtalmologique est nécessaire en cas de zona ophtalmique. Dans les cas d'atteinte rétinienne, un traitement par voie intraveineuse par de l'ACV à la posologie de 500 mg/m² toutes les 8 heures est recommandé.

● **Traitement prophylactique**

Dans les années 1990, des équipes japonaises ont étudié l'efficacité d'un

traitement prophylactique donné à la fratrie en cas de contagé intrafamilial, sachant que les cas secondaires intrafamiliaux étaient plus sévères et qu'un traitement antiviral encadrant la 2^e virémie pouvait réduire l'intensité de l'éruption. Les enfants ayant reçu de l'ACV pendant 7 jours et débutant entre le 7^e et le 9^e jour après le début de la maladie du cas index avaient des infections moins sévères voire asymptomatiques. Les taux de séroconversion étaient de l'ordre de 60 à 80 % un mois après le contagé [56, 57]. Les études de suivi de ces enfants ont montré que les enfants ayant présenté une séroconversion n'avaient pas développé de zona ni de varicelle clinique [58]. Cependant, il s'agissait d'études non randomisées avec de petits effectifs (15 à 24 enfants dans les groupes traités). D'autres études ont évalué l'intérêt de cette prophylaxie par ACV autour de la 2^e virémie (débuté entre le 7^e et le 9^e jour) dans d'autres contextes (service de soins, école) et ont également montré une efficacité de cette prophylaxie [59].

La prophylaxie par ACV n'est pas recommandée en routine pour prévenir la survenue de la varicelle chez l'enfant immunocompétent. Cependant, elle pourrait s'envisager au cas par cas chez les enfants n'ayant pas fait la maladie et non vaccinés à risque de varicelle plus sévère mais n'entrant pas dans les indications actuelles des immunoglobulines spécifiques (enfants en contact avec un sujet immunodéprimé au domicile, enfants avec un eczéma, enfants de plus de 12 ans, nourrissons de moins de 1 an nés de mère sans antécédent de varicelle clinique, *a fortiori* en cas de contagé intrafamilial), et qui n'auraient pas été vaccinés en post-exposition (parce que vus plus de 3 jours après le contagé ou trop jeunes pour être vaccinés). Si l'on décide d'utiliser l'ACV dans cette indication, la posologie est de 20 mg/kg/dose (max. 800 mg) 4 fois par jour ou, pour le valacyclovir, de 20 mg/kg/dose (max. 1000 mg) 3 fois par jour pendant 7 jours (à débiter 7 jours après le contagé).

● Immunoglobulines

Chez des personnes à risque de varicelle grave, enfants et adultes, des données observationnelles montrent que les immunoglobulines spécifiques disponibles en autorisation temporaire d'utilisation (ATU) permettent de prévenir un certain nombre de cas de varicelle succédant à une exposition récente et surtout limiterait la gravité de ces varicelles. Concernant le risque de varicelle néonatale, il n'est pas démontré que l'administration d'Ig spécifiques au nouveau-né, à la naissance ou dès l'apparition de la varicelle chez la mère, est capable de prévenir la varicelle néonatale. Toutefois, en se basant sur des comparaisons historiques, les Ig spécifiques seraient en mesure de réduire le risque de formes graves [60, 61].

Les immunoglobulines spécifiques VZV sont donc indiquées dans la prévention de la varicelle après un contact avec des malades, de préférence dans les 96 heures et dans un délai maximal de 10 jours après l'exposition, à la posologie de 0,2 à 1 mL (soit 5 à 25 UI d'anticorps anti-VZV) par kg de poids corporel, par voie intraveineuse pour les [62]:

- personnes immunodéprimées quels que soient leurs antécédents;
- femmes enceintes non immunisées quel que soit le terme de la grossesse;
- nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle périnatale (dans les 5 jours qui ont précédé leur naissance ou dans les 2 jours après leur naissance);
- nouveau-nés prématurés hospitalisés: prématurés nés à 28 semaines d'aménorrhée et plus, dont la mère n'est pas immunisée contre la varicelle; prématurés nés à moins de 28 semaines d'aménorrhée ou pesant 1 kg ou moins, quelle que soit l'immunité de la mère vis-à-vis de la varicelle (dans ce cas absence de passage transplacentaire des anticorps maternels).

La durée de protection conférée par les Ig spécifiques est inconnue. Elle pourrait correspondre à une demi-vie, soit

3 semaines. Cela impose aussi un délai de plusieurs mois avant l'administration de vaccins vivants: 3 mois (5 mois aux États-Unis) pour le vaccin contre la varicelle, jusqu'à 12 mois pour le vaccin contre la rougeole.

2. Traitement non spécifique

- Hygiène locale et traitement symptomatique: 1 ou 2 douches quotidiennes avec un savon ou un pain dermatologique sont indispensables pour nettoyer la peau. Les bains doivent être évités pour limiter la macération cutanée.

- Les antiseptiques détruisent les germes présents sur la peau et représentent le facteur essentiel de prévention des surinfections. À base de divers antibactériens, le meilleur étant probablement la chlorhexidine, ils peuvent être administrés 1 fois par jour sous forme de savon, ou sous forme de lotion ou de crème.

- Les crèmes cicatrisantes vont permettre d'éviter la formation de croûtes. En revanche, les produits sous forme de poudre, en particulier le talc, sont contre-indiqués car ils favorisent l'accumulation sur la peau de débris souvent surinfectés.

- Le traitement du prurit repose sur l'emploi des antihistaminiques H1, en préférant ceux qui ont une action sédatrice (hydroxyzine, dexchlorphéniramine). Le port de gants et les ongles coupés courts éviteront les lésions de grattage.

- La fièvre est généralement modérée lors de la varicelle et maximale avant l'éruption. Lorsqu'un traitement médicamenteux est jugé nécessaire, il devra préconiser le paracétamol, l'aspirine étant contre-indiquée en raison des risques de syndrome de Reye et les AINS du fait de leur rôle potentiellement favorisant des surinfections bactériennes. Le point important est qu'une fièvre élevée, sa persistance ou sa réapparition en dehors d'une poussée éruptive doit faire envisager la possibilité d'une surinfection bactérienne.

● **Isolement** : la varicelle est une maladie hautement contagieuse dont le contrôle en milieu hospitalier nécessite des mesures de protection très strictes. Outre les précautions standard, un isolement strict, respiratoire et contact pendant un minimum de 5 jours après le début de l'éruption et tant que persistent des vésicules est nécessaire. En collectivité, la varicelle est un motif traditionnel d'exclusion. Cependant, la portée de cette mesure est limitée, la transmission s'effectuant majoritairement dans les 1 à 2 jours précédant l'éruption. De ce fait, le Conseil supérieur d'hygiène publique de France ne recommande pas l'exclusion des collectivités des enfants atteints de varicelle, tout en rappelant que la fréquentation d'une collectivité à la phase aiguë d'une maladie infectieuse n'est pas souhaitable.

■ Conclusion

La varicelle est une maladie éruptive commune et quasi obligatoire de l'enfance. Considérée comme habituellement bénigne chez l'enfant, elle est cependant à l'origine d'une morbidité importante. Les complications les plus sérieuses concernent les adultes et les sujets immunodéprimés.

L'expérience dans de nombreux pays et depuis plusieurs années de l'utilisation d'un vaccin vivant atténué a permis sa recommandation en France dans des conditions précises mais relance le débat sur l'intérêt d'une vaccination universelle de l'enfant.

BIBLIOGRAPHIE

1. BIRABEN JN. Le médecin et l'enfant au XVIII^e siècle. Aperçu sur la pédiatrie au XVIII^e siècle. *Annales de démographie historique*, 1973;1:218-219. www.persee.fr/doc/adh_0066-2062_1973_num_1973_1_1191 (consulté le 08 avril 2022).
2. Haut Conseil de Santé Publique. Rapport sur les recommandations vaccinales concernant la varicelle. Séance du 5 juillet 2007. Accessible sur www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=6
3. ROSS AH. Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *New Engl J Med*, 1962;267:369-376.
4. ARVIN AM. Varicella-Zoster virus. *Clin Microbiol Rev*, 1996;9:361-381.
5. www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-a-prevention-vaccinale/varicelle/la-maladie/#tabs;
6. PREBLUD SR. Age-specific risks of varicella complications. *Pediatrics*, 1981;68:14-17.
7. PREBLUD SR, BREGMAN DJ, VERNON LL. Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis J*, 1985;4:503-507.
8. BALFOUR HH, ROTBART HA, FELDMAN S *et al.* Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy adolescents. *J Pediatr*, 1992;120:627-633.
9. BALFOUR HH, KELLY JM, SUAREZ CS *et al.* Acyclovir treatment of varicella in otherwise healthy children. *J Pediatr*, 1990;116:633-639.
10. DUNKLE LM, ARVIN AM, WHITLEY RJ *et al.* A controlled trial of acyclovir for chickenpox in normal children. *N Engl J Med*, 1991;325:1539-1544.
11. PETERSON CL, VUGIA DJ, MEYERS HB *et al.* Risk factors for invasive group A streptococcal infections in children with varicella: a case-control study. *Pediatr Infect Dis J*, 1996;15:151-156.
12. FLEISHER G, HENRY W, MCSORLEY M *et al.* Life-threatening complications of varicella. *Am J Dis Child*, 1981;135:896-899.
13. ZIEBOLD C, VON KRIES R, LANG R *et al.* Severe complications of varicella in previously healthy children in Germany: a 1-year survey. *Pediatrics*, 2001;108:1-6.
14. GRIMPREL E, DE LA ROQUE F, LEVY C *et al.* Varicella in France: national survey of complications and hospitalizations. *Int J Antimicrob Agents*, 2004;24:S182.
15. LEVRAT V, FLORET D et le Groupe francophone d'urgence et de réanimation pédiatrique. Caractéristiques cliniques des varicelles hospitalisées en réanimation pédiatrique de 1998 à 2001 en France. *BEH*, 2003;09:51-52.
16. POLLARD AJ, ISAACS A, LYALL EGH *et al.* Potentially lethal bacterial infection associated with varicella zoster virus. *Br Med J*, 1996;313:283-285.
17. SCHRECK P, SCHRECK P, BRADLEY J *et al.* Musculoskeletal complications of varicella. *J Bone Joint Surg*, 1996;78:1713-1719.
18. VUGIA DJ, PETERSON CL, MEYERS HB *et al.* Invasive group A streptococcal infections in children with varicella in southern California. *Pediatr Infect Dis J*, 1996;15:146-150.
19. STRAUS SE. Varicella-Zoster virus infections. Biology, natural history, treatment, and prevention. *Ann Intern Med*, 1988;108:221-237.
20. BROMAN BW, OVERALL JC. Varicella-zoster virus diseases. In: MCKENDALL RR, STROOP WG (Eds). *Handbook of neurovirology*. Marcel Decker Inc, 1994; 279-288.
21. HURWITZ ES, BARRETT MJ, BREGMAN D *et al.* Public Health Service study of Reye's syndrome and medications. Report of the main study. *JAMA*, 1987; 257:1905-1911.
22. GILDEN DH, BEINLICH BR, RUBINSTEIN EM *et al.* Varicella-Zoster virus myelitis: an expanding spectrum. *Neurology*, 1994;44:1818-1828.
23. LEJEUNE B, ALIX D, LE FUR JM, CHASTEL C. Syndrome de Guillain Barré et varicelle. *Arch Fr Pediatr*, 1981;38:139.
24. WARE R, KURTZBERG JN, FRIEDMAN HS *et al.* Chronic immune-mediated thrombocytopenia after varicella infection. *J Pediatr*, 1988;112:742-744.
25. LEVIN M, ELEY BS, LOUIS J *et al.* Postinfectious purpura fulminans caused by an autoantibody directed against protein S. *J Pediatr*, 1995;127: 355-363.
26. LIN CY, HSU HC, HUNG HY. Nephrotic syndrome associated with varicella. *Pediatrics*, 1985;75:1127-1131.
27. QUINTERO-DEL RIO AI, FINK CW. Varicella arthritis in childhood. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16:241-243.
28. MARTINEZ J, LAGOUTTE L, GAUTHIER L. Kératite disciforme post varicelle. *J Fr Ophtalmol*, 1992;15:597-600.
29. WAAGNER DC, MURPHY TV. Varicella myocarditis. *Pediatr Infect Dis J*, 1990; 9:360-363.
30. SEDDON DJ. Pericarditis with pericardial effusion complicating chickenpox. *Postgrad Med J*, 1986;62:1133-1134.
31. LIU HC, TSAI TC, CHANG PY *et al.* Varicella orchitis: report of two cases and review of the literature. *Pediatr Infect Dis J*, 1994;13:748-750.
32. FINKEL KC. Mortality from varicella in children receiving adrenocorticosteroids and adrenocorticotropin. *Pediatrics*, 1961;28:436-441.
33. KASPER WJ, HOWE PM. Fatal varicella after a single course of corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J*, 1990;9:729-732.

34. ABZUG MJ, COTTON MF. Severe Chickenpox after intranasal use of corticosteroids. *J Pediatr*, 1993;123:577-579.
35. CHOONG K, ZWAIGENBAUM L, ONYETT H. Severe varicella after low dose inhaled corticosteroids. *Pediatr Infect Dis J*, 1995;14:809-810.
36. NURSOY MA, BAKIR M, BARLAN IB *et al.* The course of chickenpox in asthmatic children receiving inhaled budesonide. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16:74-75.
37. LESKO SM, O'BRIEN KL, SCHWARTZ B *et al.* Invasive group A streptococcal infection and nonsteroidal anti-inflammatory drug use among children with primary varicella. *Pediatrics*, 2001;107:1108-1115.
38. FORBES N, RANKIN APN. Necrotizing fasciitis and nonsteroidal anti-inflammatory drugs: A case series and review of literature. *N Z Med*, 2001;114:3-6.
39. ZERR DM, ALEXANDER ER, DUCHIN JS *et al.* A case-control study of necrotizing fasciitis during primary varicella. *Pediatrics*, 1999;103:783-789.
40. AFFSAPS. Communiqué de presse du 15 juillet 2004: Fièvre et douleur chez l'enfant atteint de varicelle: l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens n'est pas recommandée. archiveansm.integra.fr/S-informer/Informations-de-securite-Lettres-aux-professionnels-de-sante/L-utilisation-d-anti-inflammatoires-non-steroidiens-AINS-dans-le-traitement-de-la-fievre-et-ou-de-la-douleur-n-est-pas-recommandee-chez-l-enfant-atteint-de-varicelle
41. FELDMAN SF, HUGHES WT, DANIEL CB. Varicella in children with cancer: seventy seven cases. *Pediatrics*, 1975;56:388-397.
42. BROYER M, TETE MJ, GUEST G *et al.* Varicella and zoster in children after kidney transplantation: long term results of vaccination. *Pediatrics*, 1997;99:35-39.
43. MIRLESSE V, LEBON P. Varicelle et grossesse. In: GRANGEOT-KÉROS L, AUDIBERT F (eds). *Infections virales et toxoplasmose materno-fœtales*. Elsevier Paris, 2001:73-86.
44. ALKALAY A, POMERANCE J, RIMOIN D. Fetal varicella syndrome. *J Pediatr*, 1987;111:320-323.
45. FILLET AM, LEBON P. Virus de la varicelle et du zona. In: DENIS F. *Les virus transmissibles de la mère à l'enfant*. John Libbey Eurotext Montrouge, 1999:252-269.
46. BRUNELL P. Varicella in pregnancy, the fetus and the newborn: problems in management. *J Infect Dis*, 1992;166:S42-S47.
47. MARIN M, MARTI M, KAMBHAMPATI A *et al.* Global varicella vaccine effectiveness: a meta-analysis. *Pediatrics*, 2016;137:e20153741.
48. BRISSON M, GAY NJ, EDMUNDS WJ *et al.* Exposure to varicella boosts immunity to herpes-zoster: implications for mass vaccination against chickenpox. *Vaccine*, 2002;20:2500-2507.
49. WOLFSON LJ, DANIELS VJ, ALTLAND A *et al.* The impact of varicella vaccination on the incidence of varicella and herpes zoster in the United States: updated evidence from observational databases, 1991-2016. *Clin Infect Dis*, 2020;70:995-1002.
50. CARRYN S, CHEUVART B, POVEY M *et al.* No consistent evidence of decreased exposure to varicella-zoster virus among older adults in countries with universal varicella vaccination. *J Infect Dis*, 2022;225:413-421.
51. GERSHON AA, GERSHON MD. Widespread use of varicella vaccine does not reduce immunity to zoster of others. *J Infect Dis*, 2022;225:361-363.
52. KIMBERLIN DW, JACOBS RF, WELLER S *et al.* Pharmacokinetics and safety of extemporaneously compounded valacyclovir oral suspension in pediatric patients from 1 month through 11 years of age. *Clin Infect Dis*, 2010;50:221-228.
53. ENRIGHT AM, PROBER C. Antiviral therapy in children with varicella zoster virus and herpes simplex virus infections. *Herpes*, 2003;10:32-37.
54. COHEN J, BREUER J. Chickenpox: treatment. *BMJ Clin Evid*, 2015;2015:0912.
55. BRADLEY JS, NELSON JD. *Nelson's Pediatric Antimicrobial Therapy, 24th edition*. American Academy of Pediatrics; Elk Grove Village: 2018.
56. ASANO Y, YOSHIKAWA T, SUGA S. Postexposure prophylaxis of varicella in family contact by oral acyclovir. *Pediatrics*, 1993;92:219-222.
57. LIN TY, HUANG YC, NING HC. Oral acyclovir prophylaxis of varicella after intimate contact. *Pediatr Infect Dis J*, 1997;16:1162-1165.
58. SUGA S, YOSHIKAWA T, OZAKI T. Effect of oral acyclovir against primary and secondary viraemia in incubation period of varicella. *Arch Dis Child*, 1993;69:639-642.
59. SHINJOH M, TAKAHASHI T. Varicella zoster exposure on paediatric wards between 2000 and 2007: safe and effective post-exposure prophylaxis with oral acyclovir. *J Hosp Infect*, 2009;72:163-168.
60. EVANS EB, POLLOCK TM, CRADOCK-WATSON JE *et al.* Human anti-chickenpox immunoglobulin in the prevention of chickenpox. *Lancet*, 1980;1:354-356.
61. MILLER E, CRADOCK-WATSON JE, RIDEHALGH MK. Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet*, 1989;2:371-373.
62. Guide pour l'immunisation en post-exposition: vaccination et immunoglobulines. Haut Conseil de Santé Publique; Avis et rapports. Accessible sur www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=548

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Les articles contenus dans ce numéro spécial ont été réalisés
avec le soutien de MSD Vaccins qui n'est pas intervenu dans leur rédaction.

