

1.1 Immunologie de la vaccination

1.1.1 Définitions

L'**immunologie** peut se définir comme la science qui étudie les processus et les conséquences de la reconnaissance physiologique du soi et du non-soi. L'être humain est doté d'un système (système immunitaire) qui vise à reconnaître et à tolérer ses éléments constitutifs déterminés génétiquement, mais à rejeter tout ce qui lui est étranger.

L'**immunité** est la capacité que possède un organisme de se défendre, en particulier quand il subit une agression par un agent infectieux.

Un **antigène** est une substance capable, lorsqu'elle est introduite dans un organisme, de provoquer une réponse du système immunitaire. Cette réponse du système immunitaire peut s'exprimer par la production d'anticorps spécifiques, par la production de cellules spécifiques ou par l'absence de réponse (tolérance). Dans les maladies infectieuses, l'antigène peut être un agent infectieux complet, une de ses parties ou un de ses produits.

Un **anticorps** est une protéine (immunoglobuline [Ig]) produite par un organisme en réponse à une stimulation par un antigène. Mis en présence de l'antigène qui a provoqué sa formation, l'anticorps a la propriété essentielle de se combiner spécifiquement avec lui.

La **réaction inflammatoire** est un mécanisme de défense non spécifique de l'organisme, qui fait suite au stress causé par un dommage tissulaire. La réaction inflammatoire se manifeste généralement par 4 signes et symptômes fondamentaux : l'érythème, la douleur, la chaleur et l'œdème. Elle contribue à l'élimination des micro-organismes, des toxines ou d'autres corps étrangers au siège de la lésion, prévient leur propagation aux organes adjacents et prépare le site pour la réparation tissulaire.

La **phagocytose** désigne le processus d'ingestion et de destruction des micro-organismes ou de toute particule étrangère par des cellules appelées *phagocytes*. Les phagocytes se divisent en 2 catégories : les granulocytes (ex. : neutrophiles, monocytes) et les macrophages.

Le **complément** est un système enzymatique complexe de protéines plasmatiques, non spécifique, capable de se fixer sur un grand nombre de complexes antigène-anticorps et jouant un rôle essentiel dans les réactions immunologiques de défense de l'organisme par ses propriétés neutralisantes et destructrices.

L'**opsonisation** est la fixation d'opsonines (protéines du complément) à la surface des bactéries, afin de faciliter leur phagocytose.

L'**immunisation** est l'action par laquelle on confère l'immunité, soit par injection d'antigènes (immunisation active), soit par injection de sérum contenant des anticorps spécifiques (immunisation passive).

La **primovaccination**, ou la vaccination primaire, est le nombre de doses d'un même produit immunisant que l'on doit administrer à une personne pour obtenir une immunité adéquate.

L'**immunisation de base** constitue l'ensemble des immunisations considérées comme essentielles dans un programme de santé publique.

La **vaccination** est une méthode de prévention de certaines infections. Elle consiste à introduire dans l'organisme des préparations antigéniques (vaccins) dans le but d'entraîner une immunité active.

Un **vaccin** est une préparation antigénique qui, introduite dans un organisme, provoque la formation d'anticorps capables de s'opposer à l'infection de cet organisme par un micro-organisme donné. Un vaccin peut être préparé à partir d'agents infectieux vivants atténués (vaccins vivants), d'agents infectieux tués ou de constituants d'agents infectieux tués (vaccins inactivés) ou de toxines qui ont perdu leur pouvoir pathogène, mais conservé leur pouvoir antigénique (anatoxines).

La **mémoire immunitaire** est la capacité des cellules immunitaires, soit les lymphocytes B et T, qui ont déjà été en contact avec un antigène de reconnaître celui-ci et de réagir de façon accélérée et plus marquée à un nouveau contact avec lui par une réponse secondaire ou anamnétique (par exemple, après l'injection d'une dose de rappel). La mémoire immunitaire persiste très longtemps, même quand la concentration sérique d'anticorps est en dessous du seuil de détection. Ce phénomène permet de continuer la primovaccination sans intervalle maximal entre chaque dose.

La **revaccination** amène une réaction identique à celle de la primovaccination. Elle ne fait pas appel à la mémoire immunitaire.

L'**immunogénicité** est la capacité d'un antigène de provoquer une réponse immunitaire spécifique.

La **séroconversion** est l'apparition, dans le sérum, d'anticorps spécifiques. Elle se traduit par le passage de la négativité à la positivité du test sérologique. La séroconversion permet de mesurer l'apparition des anticorps spécifiques par des tests sérologiques. La séroconversion s'observe au cours d'une infection virale ou bactérienne ou après une vaccination. Il existe un décalage d'une durée variable entre le moment de l'infection ou de la vaccination et celui où l'on peut mesurer l'apparition d'anticorps spécifiques, par des tests sérologiques. Le terme *séroprotection* est parfois utilisé pour indiquer la présence dans le sérum d'un niveau d'anticorps considéré comme suffisant pour protéger une personne contre une maladie. Dans le *Protocole d'immunisation du Québec* (PIQ), dans les sections spécifiques des vaccins, l'expression *titre d'anticorps protecteur* est également utilisée pour désigner cette notion.

1.1.2 La réponse immunitaire

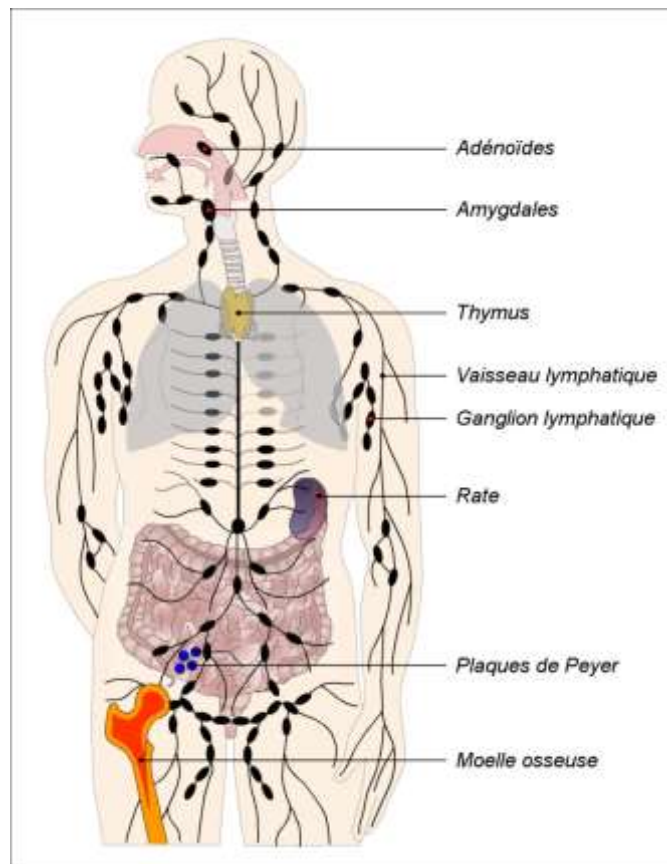
1.1.2.1 Description du système immunitaire

Le système immunitaire est un réseau de cellules, de tissus et d'organes travaillant ensemble pour défendre l'organisme contre les attaques d'agresseurs étrangers. Ces agresseurs sont des virus, des bactéries ou tout autre agent pathogène se trouvant notamment dans l'air, la nourriture ou l'eau. Ces agresseurs présentent à leur surface ou sécrètent des molécules considérées comme étrangères, les antigènes. Le système immunitaire est complexe et très efficace. Il peut reconnaître des millions d'antigènes différents.

Les organes du système immunitaire sont appelés *organes lymphoïdes*. On les trouve un peu partout dans le corps humain. La moelle osseuse est le lieu principal de fabrication des globules blancs, dont les lymphocytes. Les lymphocytes qui poursuivent leur maturation dans la moelle osseuse deviennent des lymphocytes B. Les lymphocytes qui migrent dans le thymus se différencient en lymphocytes T. Les lymphocytes circulent dans le sang et la lymphe (canaux lymphatiques). Ils se trouvent en plus grande concentration dans les ganglions, la rate et les autres tissus lymphatiques (amygdales, adénoïdes, plaques de Peyer intestinales, appendice).

Les ganglions, la rate et les autres tissus lymphatiques sont des organes lymphoïdes dans lesquels les cellules du système immunitaire interagissent avec les antigènes. Les cellules lymphoïdes et les molécules étrangères entrent dans les organes lymphoïdes par les vaisseaux sanguins et les canaux lymphatiques.

Schéma du système immunitaire



Adapté de Claude PERRIN, *Biologie en Flash : site d'animations flash en biologie et géologie*.

1.1.2.2 Caractéristiques du système immunitaire

Le système immunitaire se distingue par 4 caractéristiques principales :

- La **spécificité** fait référence à la capacité du système immunitaire de reconnaître et d'éliminer certains agents pathogènes ou certaines molécules étrangères (antigènes).

- Chaque antigène possède une structure moléculaire unique qui déclenche la production de cellules ou d'anticorps spécifiques dirigés contre lui.
- La **diversité** correspond à la capacité du système immunitaire de combattre des millions de types d'agresseurs en reconnaissant chacun à ses marqueurs antigéniques.
- La **reconnaissance du soi et du non-soi** se rapporte à la capacité du système immunitaire de faire la distinction entre les molécules de l'hôte lui-même (le soi) et les molécules étrangères (le non-soi).
- La **mémoire** fait référence à la capacité du système immunitaire de se souvenir des antigènes qu'il a rencontrés et d'y réagir promptement et efficacement lors d'expositions ultérieures.

1.1.2.3 Fonctionnement du système immunitaire

Pour assurer sa protection, l'organisme possède 2 types de mécanismes de défense : l'immunité innée, qui entre en action rapidement, mais qui n'est pas spécifique à un agresseur en particulier et l'immunité adaptative, une défense acquise qui, bien qu'elle soit moins rapide, est spécifique et dotée d'une mémoire.

Immunité innée

L'immunité innée réunit un ensemble de mécanismes qui interviennent rapidement pour empêcher la pénétration ou la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme. L'immunité innée a aussi ceci de particulier qu'elle ne développera pas de mémoire à l'égard des agents pathogènes. De plus, la réponse sera comparable lors des rencontres de l'organisme avec le pathogène.

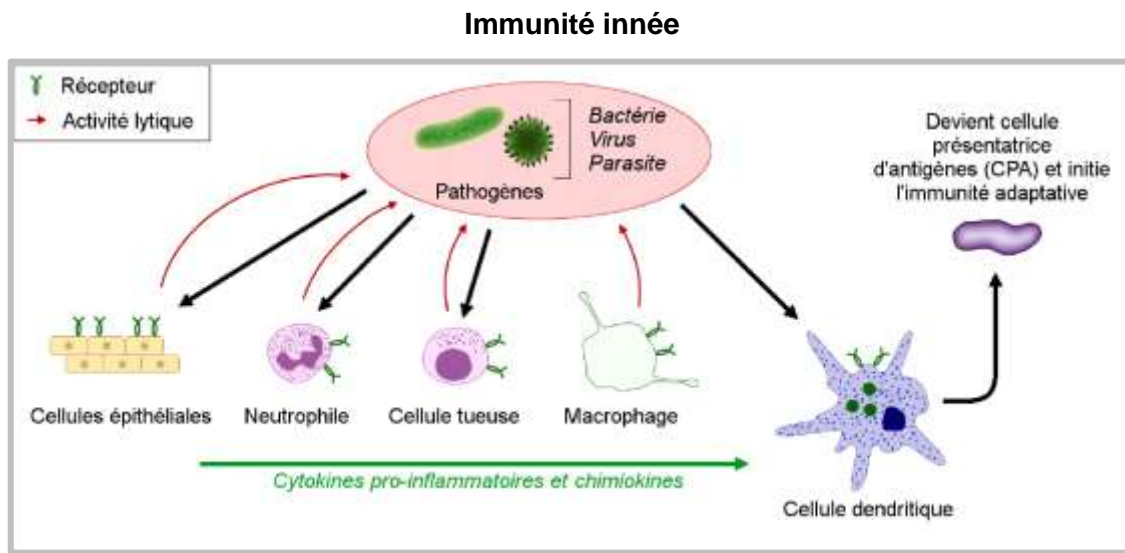
L'immunité innée n'est pas toujours suffisante pour éradiquer le pathogène, mais elle est indispensable. Elle permet à l'organisme de mener à bien une 1^{re} défense en attendant que l'immunité adaptative prenne le relais (de 5 à 7 jours).

L'immunité innée comprend 2 lignes de défense :

- Une défense externe, qui constitue une barrière physique et chimique empêchant la pénétration de l'agresseur dans l'organisme. Cette défense se compose des tissus épithéliaux (peau et muqueuses) ainsi que des sécrétions produites par ces tissus (mucus, larmes, suc gastrique, bile, etc.).
- Une défense interne, qui permet la lutte contre les agresseurs ayant réussi à pénétrer dans l'organisme. Cela implique une reconnaissance des pathogènes par les récepteurs portés par certaines cellules immunitaires, les *Toll-like receptors* (ou TLR). Cette ligne de défense est déclenchée par des médiateurs chimiques qui agissent sur différentes cellules ou protéines pour attaquer sans discrimination les antigènes envahisseurs qui traversent les barrières externes de l'organisme. Le résultat est une réaction inflammatoire au site de l'agression, avec ou sans symptômes systémiques comme la fièvre.

Ce mécanisme fait appel aux cellules phagocytaires (les neutrophiles, les monocytes et les macrophages), aux cellules qui libèrent des médiateurs inflammatoires (ex. : histamine) de même qu'aux cellules *natural killer* (ou cellules NK) capables de lyser des cellules étrangères de manière indépendante de l'antigène et sans activation préalable.

Les composants de cette défense interne incluent aussi certaines protéines du complément et des cytokines, comme l'interféron. Les cellules dendritiques (constituées de populations hétérogènes de leucocytes) jouent également un rôle important dans l'immunité innée. Dans les tissus de l'organisme où elles résident (surtout le derme et les muqueuses), les cellules dendritiques immatures exercent des fonctions de sentinelles permanentes. C'est en devenant matures qu'elles deviennent des cellules présentatrices d'antigènes. Elles ont alors une fonction additionnelle en activant les mécanismes propres à l'immunité adaptative.



Source : Sylvie FANFANO, *Les cellules dendritiques : une population hétérogène de leucocytes aux propriétés originales.*

Immunité adaptative

Fonctionnement

Lorsque l'agent pathogène réussit à déjouer les défenses naturelles non spécifiques que sont les barrières cutanées ou muqueuses et les mécanismes de phagocytose, l'immunité adaptative entre en action dans les tissus lymphoïdes, en particulier dans la rate et les ganglions. Deux situations peuvent se présenter :

- L'antigène peut activer directement les lymphocytes B qui possèdent des récepteurs spécifiques. Les lymphocytes B activés deviennent alors des plasmocytes et sécréteront des anticorps spécifiques visant la destruction de l'antigène.
- L'antigène peut aussi être présenté à des lymphocytes T par des cellules présentatrices d'antigènes. Sous l'influence de signaux inflammatoires locaux, les cellules présentatrices d'antigènes activeront les lymphocytes T effecteurs, qui sont de 2 grandes catégories :
 - les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), qui détruisent les cellules infectées et les cellules cancéreuses;
 - les cellules T auxiliaires (CD4+) *T helper* (ou Th), qui jouent un rôle clé dans la coordination de l'immunité humorale ou cellulaire et qui stimuleront les lymphocytes B

à produire une plus grande quantité de plasmocytes, d'anticorps et de cellules mémoire qui iront se loger dans la moelle. La maturation des cellules mémoire se poursuit pendant une période de 4 à 6 mois. Ces lymphocytes interviennent aussi dans la régulation des lymphocytes T cytotoxiques (CD8+).

Deux types de cellules T auxiliaires sont décrits : les cellules régulatrices de l'immunité de type Th1 et celles de type Th2. La principale substance sécrétée par les cellules Th1 est l'interféron, qui stimule la phagocytose, favorise la destruction intracellulaire des micro-organismes, facilite la présentation de l'antigène aux cellules T et participe à la réaction inflammatoire. Les cellules Th2 stimulent les lymphocytes B par le biais surtout de certaines interleukines et favorisent la production d'anticorps. Cette immunité de type Th2 est associée aux réactions allergiques en raison notamment de la production d'éosinophiles, de basophiles et d'IgE.

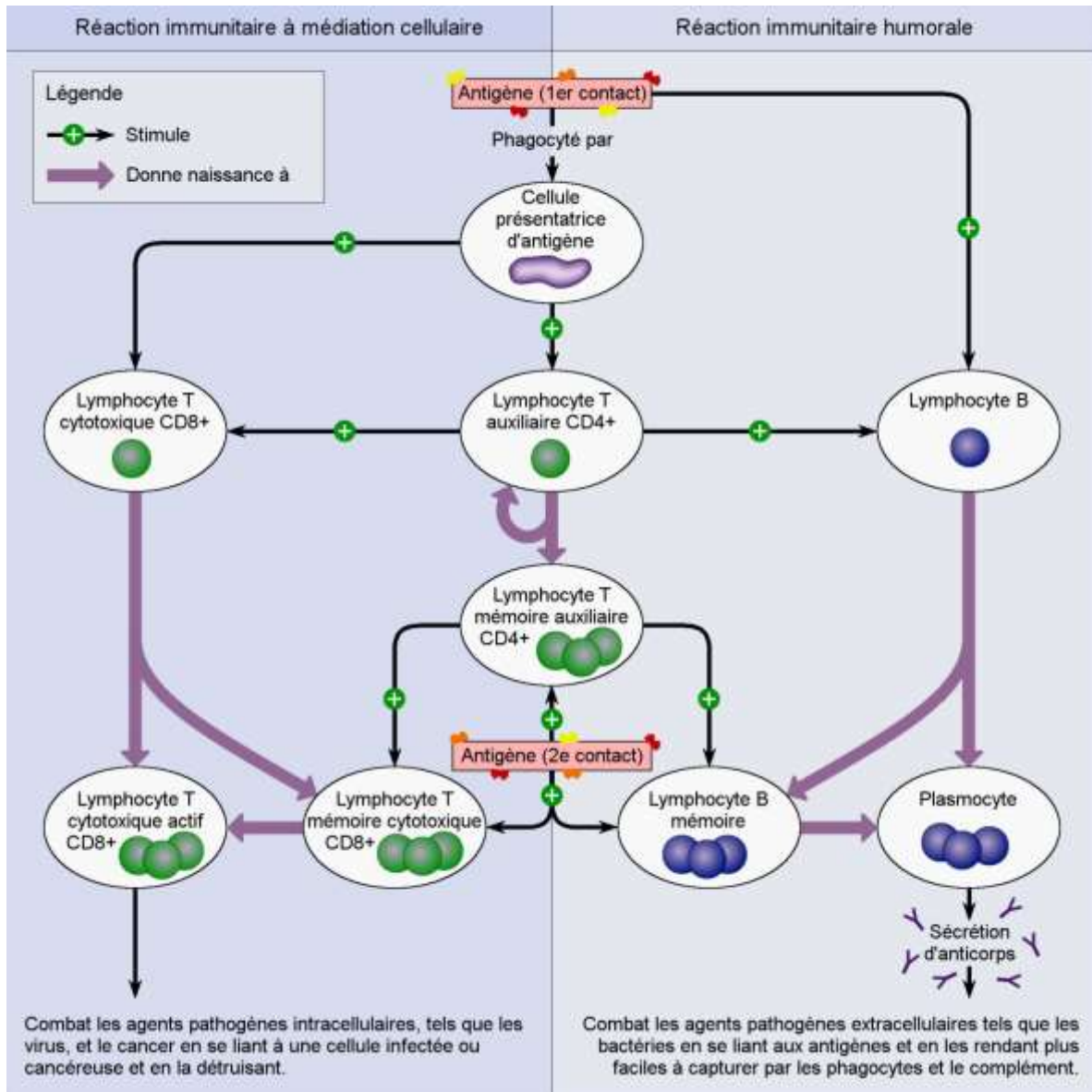
Les antigènes qui stimulent directement les lymphocytes B sans la participation des lymphocytes T déclenchent des réactions immunitaires humorales et sont appelés *antigènes T indépendants*. Les antigènes qui ont besoin de l'aide des cellules T pour stimuler les lymphocytes B et produire des anticorps sont appelés *antigènes T dépendants*. En plus d'une réponse humorale, ces antigènes induisent une réponse cellulaire. La réaction en anticorps obtenue à la suite de la stimulation par des antigènes T indépendants est généralement plus faible et sans cellules mémoire. Le vaccin polysaccharidique contre le pneumocoque est un exemple de stimulation par antigènes T indépendants, alors que le vaccin conjugué (constitué de polysaccharides couplés à une protéine) en est un par antigènes T dépendants.

Si la réponse immunitaire réussit à vaincre l'agent agresseur, elle se traduira soit par neutralisation de ce dernier, soit par lyse des cellules infectées par cet agent, soit par phagocytose.

À la suite d'une vaccination, certains lymphocytes B se différencient rapidement en plasmocytes producteurs d'anticorps, d'autres en cellules B mémoire, avec l'aide des lymphocytes auxiliaires. Après avoir atteint le stade final de leur différenciation, les plasmocytes producteurs d'anticorps ne se divisent plus et vont donc naturellement disparaître progressivement. Ainsi, le taux maximal d'anticorps induits après la vaccination reflète directement le nombre de plasmocytes que celle-ci a générés. Il en va de même pour la disparition des anticorps, qui reflète la disparition des plasmocytes. La durée de la persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint après la vaccination.

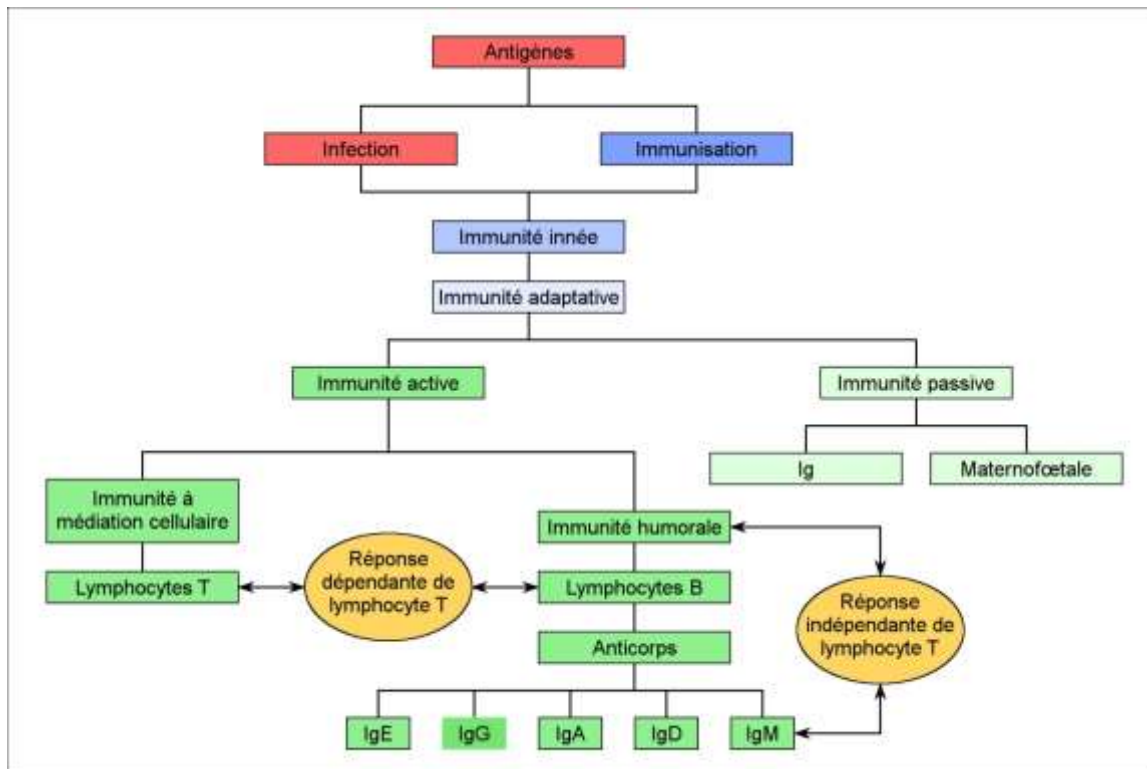
Les cellules mémoire ne sont réactivées que lorsqu'elles sont de nouveau mises en contact avec l'antigène auquel elles sont spécifiques. En réponse à une exposition vaccinale (rappel) ou infectieuse (maladie), les cellules mémoire prolifèrent très rapidement et se différencient, en l'espace de 3 à 5 jours, en plasmocytes producteurs de taux élevés d'anticorps ou en lymphocytes T cytotoxiques capables d'éliminer les antigènes ou les cellules infectées. Contrairement aux plasmocytes qui ne se divisent plus et dont la durée de vie est limitée, les cellules mémoire auraient une survie particulièrement prolongée, indépendamment de l'exposition antigénique.

Immunité adaptative



Adapté de Jane B. REECE et autres, *Campbell Biology*.

Résumé des réactions immunitaires



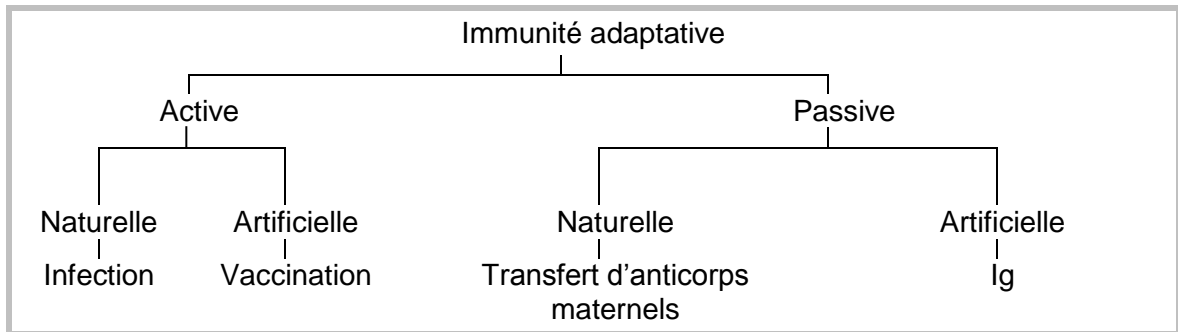
Adapté de BC CENTRE FOR DISEASE CONTROL, « Section VIII: principes of immunology », *Communicable Disease Control: Immunization Program*, p. 3.

Classification de l'immunité adaptative

L'immunité adaptative est dite active lorsqu'il y a production ou transmission d'un état de résistance à un antigène par l'action directe d'anticorps ou de cellules spécifiques à cet antigène. L'immunité adaptative est dite passive lorsqu'il y a transmission d'un état de résistance par le transfert des anticorps à un autre individu. L'immunité active s'améliore au fil des expositions à un antigène donné, alors que l'immunité passive confère une protection de durée limitée.

L'immunité adaptative **active naturelle** résulte d'une infection. Le degré et la durée de la protection sont variables d'une maladie à l'autre. Cela explique pourquoi on doit vacciner les personnes qui ont eu certaines infections dans le passé (ex. : typhoïde).

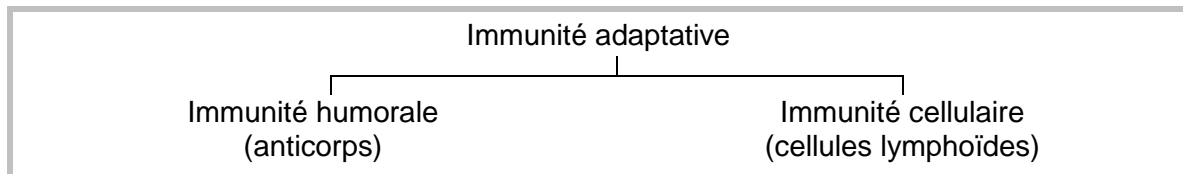
L'immunité adaptative **active artificielle** résulte de l'immunisation provoquée par la vaccination sans les complications possibles de la maladie. Cette immunité exploite les caractéristiques du système immunitaire à des fins préventives.



L'immunité adaptative **passive naturelle** se rencontre chez les bébés pendant les 1^{ers} mois de la vie, alors qu'ils bénéficient des anticorps que leur mère leur a transmis par le placenta ou le lait maternel. C'est une immunité qui disparaît pendant la 1^{re} année de vie.

L'immunité adaptative **passive artificielle** s'obtient lorsqu'une personne bénéficie d'anticorps produits par un autre organisme humain ou animal. La protection fournie par les Ig, spécifiques ou non spécifiques, en est un exemple.

Par ailleurs, l'immunité adaptative peut être **humorale** ou **cellulaire**.



L'immunité **humorale** est assurée par la production d'anticorps par les lymphocytes B du système immunitaire. Les anticorps peuvent être présents dans plusieurs liquides biologiques de l'organisme. Cette immunité est principalement dirigée contre les agents pathogènes extracellulaires tels que les bactéries.

Les principaux anticorps sont les IgG (qui sont un composant sérique important, que l'on trouve dans le sang et les tissus), les IgM (qui sont les 1^{res} Ig à être fabriquées), les IgA (qui sont dominantes dans les sécrétions extracellulaires), les IgD (qui se trouvent en faible quantité dans le sérum, mais qui sont des marqueurs de surface importants des lymphocytes B) et les IgE (qui sont impliquées dans les réactions anaphylactiques). Les anticorps se lient aux antigènes spécifiques, et leur action se produit par neutralisation (capacité de neutraliser le pouvoir infectant du virus), par agglutination (capacité de se coller sur l'hémagglutinine responsable de la fixation du virus aux cellules) ou par activation du système du complément. Les analyses sérologiques utilisées pour rechercher la présence d'anticorps sont multiples : neutralisation ou microneutralisation, inhibition de l'hémagglutination, fixation du complément, immunofluorescence, *enzyme linked immunoassay* (ou EIA), etc. L'avidité des anticorps est la mesure de la solidité du lien entre l'antigène et les IgG. Les anticorps sont généralement faciles à mesurer en laboratoire, et leur mesure est utilisée pour connaître la réponse immunitaire aux vaccins. Toutefois, les anticorps ne représentent qu'une partie de la réponse immunitaire.

L'immunité **cellulaire** est surtout assurée par l'intermédiaire des cellules lymphoïdes ou lymphocytes T du système immunitaire. Cette immunité est principalement dirigée contre les agents pathogènes intracellulaires tels que les virus, certaines cellules cancéreuses et les greffons. Elle est beaucoup plus difficile à mesurer en laboratoire. Elle peut protéger l'individu même en l'absence d'anticorps décelables.

La division de l'immunité en 2 entités (cellulaire et humorale) est didactique parce qu'il est clairement prouvé que la plupart des antigènes et des vaccins stimulent les lymphocytes B et T, et que ces 2 réponses sont intimement liées. Néanmoins, elle demeure utile pour l'évaluation de la réponse immunitaire après la vaccination.

1.1.3 Produits immunisants

L'immunisation permet de procurer au corps humain les moyens de se défendre contre une agression biologique avant qu'elle survienne. Dans l'immunisation active, il s'agit de stimuler le système immunitaire par un produit immunisant connu et contrôlé en évitant les conséquences liées à l'infection naturelle. Dans l'immunisation passive, il s'agit d'un transfert d'anticorps, les Ig, provenant d'un sujet immunisé à un autre qui ne l'est pas.

1.1.3.1 Vaccins

Un vaccin est un produit biologique fabriqué à partir de bactéries ou de virus complets, de leurs constituants (polysaccharides, protéines) ou de leurs produits (toxines), dont on enlève par différents procédés la capacité de produire la maladie tout en conservant celle d'induire une réponse immunitaire (immunogénicité). Les vaccins peuvent être produits à partir d'organismes inactivés ou de leurs composants, produits ou toxines purifiés ou encore à partir d'organismes vivants atténués (voir le tableau suivant).

L'immunogénicité d'un vaccin dépend des facteurs propres à l'antigène, notamment sa morphologie, sa nature chimique et sa masse moléculaire, de la voie d'administration et de l'utilisation d'adjuvants. De façon générale, les protéines sont les substances immunogènes les plus puissantes. En outre, plus la masse moléculaire est élevée, plus l'antigène est immunogène. Certains vaccins constitués de polysaccharides de petit poids moléculaire sont ainsi conjugués à une protéine afin d'être plus immunogènes, à un plus jeune âge. Les principales protéines utilisées pour la conjugaison dans la fabrication des vaccins actuels sont les suivantes : l'anatoxine diphtérique, l'anatoxine tétanique, la variante non toxique de la toxine diphtérique (CRM₁₉₇) et la protéine OMP provenant de la capsule de *Neisseria meningitidis*.

**Classification des vaccins présentés dans le PIQ
selon leur composition**

Composition des vaccins	Maladies évitées	
	Bactérienne	Virale
Vivants atténués	Tuberculose (BCG) Typhoïde (vaccin oral)	Fièvre jaune Grippe (vaccin intranasal) Oreillons Gastroentérite à rotavirus (vaccin oral) Rougeole Rubéole Varicelle Zona
Inactivés entiers	Choléra et diarrhée à ETEC (vaccin oral)	Encéphalite japonaise Hépatite A Poliomyélite Rage
Inactivés à protéines purifiées	Coqueluche Diphtérie ⁽¹⁾ Tétanos ⁽¹⁾ Infection invasive à méningocoque de séro groupe B	Hépatite B Grippe (vaccin injectable) Infection par un virus du papillome humain (VPH)
Inactivés polysaccharidiques	Infection invasive à pneumocoque Typhoïde (vaccin injectable)	—
Inactivés conjugués (polysaccharides + protéines)	Infection invasive à <i>Hæmophilus influenzae</i> de type b (Hib) Infection invasive à méningocoque de séro groupe C Infection invasive à méningocoque (A, C, Y, W135) Infection invasive à pneumocoque	—

(1) Pour la diphtérie et le tétanos, la protéine est une anatoxine, c'est-à-dire une toxine d'origine bactérienne qui, par une action physique (chaleur) ou chimique (formol), a perdu ses propriétés toxiques, mais a conservé ses propriétés immunogènes.

Les vaccins actuellement distribués au Canada contiennent plusieurs composants différents. Certains des composants utilisés au cours de la fabrication peuvent être complètement éliminés au moment de la purification ou encore persister, mais à l'état de traces, dans le produit final :

- **Les antigènes provoquant l'immunité active** : il peut s'agir d'un vaccin monovalent (un seul antigène), polyvalent (plusieurs antigènes d'un agent infectieux) ou combiné (plusieurs antigènes de plusieurs agents infectieux).

- **Les milieux de culture** : différentes lignées cellulaires ou différents micro-organismes sont utilisés pour multiplier les agents infectieux qui serviront à la fabrication des vaccins. Les plus fréquemment utilisés sont les suivants : les cellules d'embryon de poulet, les œufs embryonnés de poule, les cellules de rein de singe (ex. : cellules Vero), les cellules diploïdes humaines (ex. : MRC-5) et les levures. Le produit final purifié peut contenir certaines protéines de ces milieux de culture à l'état de traces.
- **Le liquide de suspension** : selon les vaccins, il peut varier du salin ou de l'eau stérile à un liquide plus complexe.
- **Les excipients** : les excipients sont des substances inactives par elles-mêmes pour l'établissement de la réponse immunitaire recherchée, mais elles facilitent la préparation et l'administration d'un vaccin. Elles servent aussi de véhicules transportant le principe actif. On les classe en 3 groupes :
 - **les agents de conservation ou les antibiotiques** : ils servent à éviter la prolifération bactérienne dans le vaccin. Les principaux agents de conservation sont les suivants : le formaldéhyde, le phénol, le 2-phénoxyéthanol, le glutaraldéhyde et le thimérosal. Enfin, les principaux antibiotiques sont la néomycine et la polymyxine B;
 - **les agents de stabilisation** : les principaux agents de stabilisation sont l'albumine bovine ou le sérum bovin, l'albumine humaine, la gélatine, la glycine, le lactose, le sorbitol, le sucrose ou le saccharose. Ces produits servent à la stabilisation des antigènes tout au long de la fabrication ou à la prévention de l'adhérence des antigènes aux parois des fioles de verre, ce qui réduirait l'immunogénicité. Les polysorbates 20 et 80 sont des surfactants qui assurent l'homogénéité du produit. On trouve certains de ces agents de stabilisation dans certaines préparations à gâteau ou comme émulsifiants dans certains cosmétiques ou produits pharmaceutiques;
 - **les adjuvants** : les adjuvants sont utilisés pour renforcer le pouvoir immunisant du vaccin afin d'obtenir une meilleure réponse sérologique et d'assurer une immunité plus durable, avec une quantité plus faible d'antigènes et un plus petit nombre de doses. Les adjuvants agissent en prolongeant la présence des antigènes au point d'injection. Cela permet leur libération sur une période de temps variable ainsi que l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (ex. : cellules dendritiques et macrophages) et la sécrétion de certaines cytokines. L'adjuvant le plus souvent utilisé est le sel d'aluminium (en général, phosphate ou hydroxyde d'aluminium). Lorsqu'un vaccin en contient, il doit être administré par voie intramusculaire, car son écoulement dans les tissus sous-cutanés peut causer une réaction inflammatoire importante, des nodules sous-cutanés et même parfois des abcès stériles. D'autres adjuvants peuvent être utilisés, comme l'émulsion huile-eau MF59 ou les adjuvants AS03 (composé de polysorbate 80, de tocophérol et de squalène) et AS04 (composé d'hydroxyde d'aluminium et de monophosphoryl lipid A).

1.1.3.2 Ig

Les Ig sont des extraits protéiques du sérum sanguin provenant habituellement d'un pool de nombreux donneurs. Elles sont constituées d'anticorps qui reconnaissent spécifiquement certains agents pathogènes et qui s'y attaquent. Elles sont constituées principalement d'IgG et aussi d'un peu d'IgM et d'IgA. Le questionnement fréquent sur le risque de transmission d'agents infectieux lié à l'administration d'Ig mérite qu'on s'y attarde.

Les procédés utilisés peuvent varier d'un fabricant à l'autre, en fonction de la matière première (sang ou plasma) qui est collectée pour la fabrication des Ig. Selon le cas, les étapes suivantes seront réalisées :

- Premièrement, à chaque don de sang, tous les donneurs doivent remplir un questionnaire qui révélera s'ils sont à risque d'avoir une infection transmissible par le sang. Tous les donneurs font aussi l'objet d'un examen physique où l'on observe s'ils ont des signes d'injections au pli du coude et où l'on prend leur température. Ils ont la possibilité, de façon confidentielle, d'annuler eux-mêmes leur don de sang, même si celui-ci a été accepté. Les personnes qui présentent un risque d'infection transmissible par le sang, incluant celui d'être atteintes de la maladie de Creutzfeldt-Jakob classique ou sa variante, verront leur don refusé.
- Deuxièmement, tout don de sang est soumis à un dépistage de l'hépatite B, de l'hépatite C, du VIH-1, du VIH-2 et du VIH-O (ou VIH *outlier*), du HTLV-1 et du HTLV-2 (virus lymphotrope humain), du virus du Nil occidental, du cytomégalovirus, de la syphilis et, chez les donneurs avec facteurs de risque, de l'infection par *Trypanosoma cruzi* (maladie de Chagas). Les épreuves utilisées pour le dépistage de ces maladies ainsi que les maladies dépistées peuvent varier dans le temps, notamment en fonction de la disponibilité de tests plus performants. Tout test positif entraîne l'élimination du don.

Par la suite, les Ig sont extraites du sang selon un processus qui comprend l'utilisation de chaleur et d'alcool ainsi que diverses autres mesures (traitement au solvant-détergent ou au caprylate, maintien à pH bas, ultrafiltration) capables d'inactiver les agents pathogènes, notamment le VIH, le virus de l'hépatite B et le virus de l'hépatite C. Le processus de fractionnement permet aussi l'élimination de prions, ce qui contribue grandement à la sécurité de ces produits.

Jusqu'à ce jour, l'administration d'Ig par voie intramusculaire commercialisées en Amérique du Nord n'a jamais été associée à la transmission d'un agent infectieux, incluant le VIH et l'hépatite C. De plus, aucun cas humain de maladie de Creutzfeldt-Jakob n'a été lié de façon causale aux transfusions sanguines en Amérique du Nord.

Dans le contexte de prévention ou de traitement des maladies infectieuses, il existe 2 types de préparations : les Ig non spécifiques et les Ig contenant des titres élevés d'anticorps spécifiques à un micro-organisme ou à des toxines. Les concentrations sériques maximales sont atteintes entre 48 et 72 heures après l'administration de ces produits.

Ig humaines non spécifiques

Les Ig humaines non spécifiques sont principalement utilisées pour prévenir l'hépatite A et la rougeole. Elles sont administrées par voie IM, sauf exception (voir la section 11.1).

Certaines préparations d'Ig humaines non spécifiques peuvent être administrées par voie intraveineuse (IgIV), surtout dans un contexte thérapeutique, par exemple à des fins de traitement du syndrome de Kawasaki ou du purpura thrombocytopénique idiopathique.

Ig humaines spécifiques utilisées en prophylaxie par voie IM

Les Ig humaines spécifiques utilisées en prophylaxie sont :

- Les Ig contre l'hépatite B (HBIG).
- Les Ig contre la rage (RIg).
- Les Ig contre le tétanos (TIg).
- Les Ig contre le virus varicelle-zona (VarIg).

1.1.4 Réponse immunitaire aux vaccins

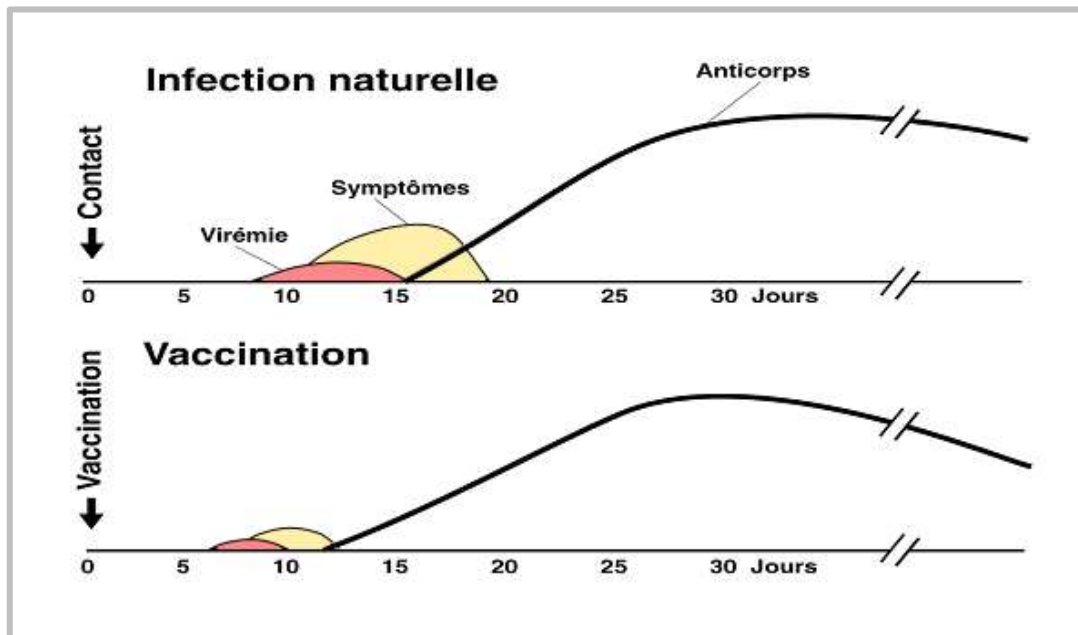
Même si, tout comme l'infection naturelle, la vaccination induit une réponse immunitaire humorale et cellulaire, la protection conférée par les vaccins actuels repose surtout sur l'induction d'anticorps neutralisants (anticorps capables de neutraliser les pathogènes ou de faciliter leur phagocytose et leur élimination). La nature et l'intensité de la réponse varieront en fonction de 2 paramètres : le type de vaccin administré (vivant ou inactivé) et les facteurs liés à l'hôte.

1.1.4.1 Réponse immunitaire induite selon le type de vaccin administré

Vaccin vivant

Après l'administration d'une dose d'un vaccin vivant, les particules virales vaccinales se disséminent rapidement dans l'organisme, se multipliant et activant l'immunité innée puis adaptative, comme lors de l'infection naturelle. Une infection se produit ensuite, qui est habituellement cliniquement inapparente ou peut produire des symptômes systémiques atténués (ex. : fièvre, malaises, éruption) après la période nécessaire à la réplication virale (de 7 à 21 jours selon le vaccin). Les réactions inflammatoires locales sont rares et plutôt liées au volume injecté qu'à la composition du vaccin. Le temps nécessaire à l'induction d'anticorps (de 2 à 3 semaines) reflète la durée de différenciation des lymphocytes B dans la rate et les ganglions. L'immunité humorale peut être mesurée par un dosage des anticorps sériques.

Comparaison de la réponse immunitaire humorale provoquée par la rougeole naturelle et par le vaccin contre la rougeole



Adapté de Michel REY, *Vaccinations*.

Généralement, la réponse immunitaire et la protection conférée par les vaccins vivants semblent de même nature et de même intensité que celles qui suivent l'infection naturelle. Comparativement aux vaccins inactivés, les vaccins vivants induisent une meilleure réponse innée, une production d'anticorps plus importante et plus persistante en raison de la répllication systémique. La conséquence est l'obtention d'un taux d'anticorps plus élevé et durable.

Vaccins inactivés

L'injection de vaccins inactivés est suivie de leur élimination rapide par des cellules phagocytaires, qui sont incapables par elles-mêmes d'activer les réponses nécessaires à la protection. Pour être efficaces, les vaccins inactivés nécessitent la présence d'un adjuvant ayant pour but de retenir les antigènes suffisamment longtemps au site d'injection et de fournir des signaux aux cellules dendritiques, seules cellules capables d'activer des lymphocytes naïfs. L'attraction des cellules inflammatoires et leur activation au site d'injection sont responsables de la réaction inflammatoire locale, tant au site d'injection qu'aux ganglions au pourtour.

Trois types de vaccins inactivés sont disponibles : les vaccins polysaccharidiques, les vaccins entiers ou les vaccins à protéines purifiées ainsi que les vaccins conjugués. La réponse aux vaccins conjugués, qui sont constitués de polysaccharides conjugués à une protéine, s'apparente à celle induite par les vaccins entiers ou les vaccins à protéines purifiées.

Vaccin polysaccharidique

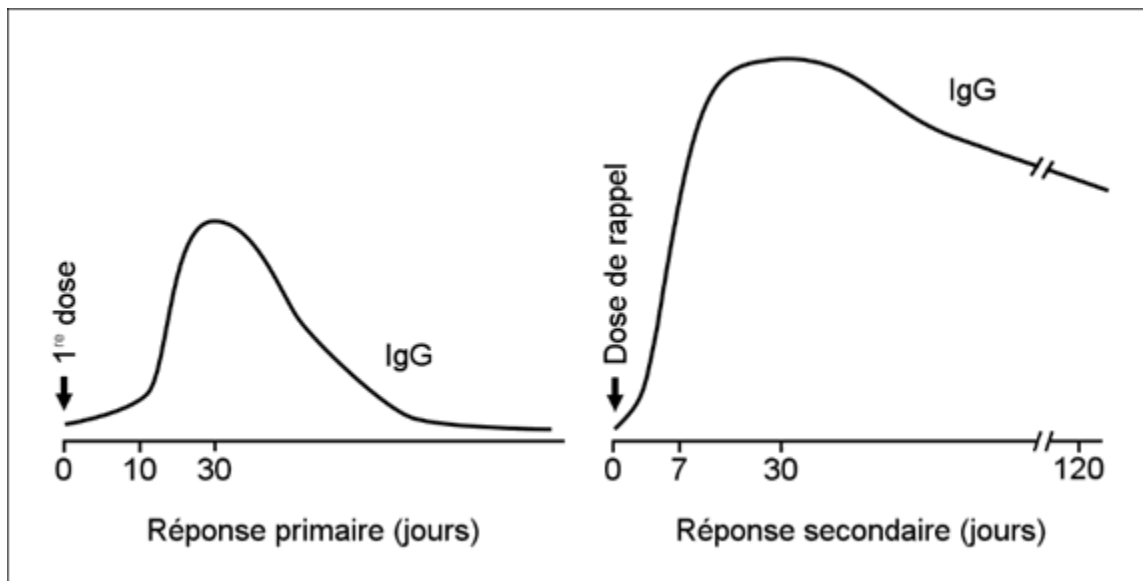
Les polysaccharides stimulent directement les lymphocytes B, et non les lymphocytes T (surtout stimulés par les protéines), résultant en une production d'anticorps, sans cellules mémoire. C'est pourquoi on parle d'une réponse indépendante des lymphocytes T. Cela explique la faible immunogénicité des vaccins polysaccharidiques dans les 2 premières années de vie, période où les lymphocytes B immatures répondent peu à l'activation par les polysaccharides. Cela explique également que la protection conférée par ces vaccins est relativement courte et qu'aucune réponse anamnétique n'est déclenchée par une nouvelle exposition à ces vaccins. Dans ce cas, une dose de rappel s'avérera inutile, et la personne devra être revaccinée.

Vaccin entier ou vaccin à protéines purifiées

Deux types de réponses correspondent au vaccin inactivé entier ou au vaccin à protéines purifiées selon qu'il s'agit du 1^{er} contact de l'organisme avec l'antigène de type protéique ou de contacts ultérieurs avec l'antigène.

À la suite du 1^{er} contact, les antigènes vaccinaux pris en charge par les cellules dendritiques migrent vers les ganglions lymphatiques régionaux où ils vont induire les réponses spécifiques nécessaires à la protection. Cette période dure environ de 2 à 3 semaines, produisant un pic d'anticorps sériques environ 1 mois après la vaccination. Les plasmocytes responsables de la réponse immunitaire primaire meurent rapidement par la suite, entraînant une baisse rapide du taux d'anticorps, d'où la nécessité d'administrer 1 ou plusieurs doses additionnelles, qui entraîneront une réponse anamnétique secondaire.

Réponse immunitaire induite par un vaccin inactivé entier ou un vaccin à protéines purifiées



Les caractéristiques de la réponse primaire sont les suivantes :

- Une période de latence relativement longue avant l'apparition d'anticorps.
- Une intensité faible (habituellement insuffisante pour conférer une protection efficace).
- Une faible avidité des anticorps.
- Une durée courte.

Par comparaison, la réponse secondaire ou anamnétique, à la suite d'une nouvelle exposition, est plus rapide, plus forte et plus durable; elle comprend surtout des IgG qui ont une meilleure avidité.

La nature de l'antigène, la présence d'un adjuvant, la quantité injectée, la répétition des doses et l'intervalle entre celles-ci sont des facteurs importants de succès avec un vaccin inactivé. Ainsi, une 2^e stimulation antigénique trop rapprochée de la 1^{re} peut être inefficace, du fait de l'élimination de l'antigène par les anticorps sériques encore présents à une forte concentration d'où l'importance de respecter l'intervalle minimal entre les doses.

Vaccin conjugué

La conjugaison, qui est le couplage du polysaccharide à une protéine vectrice, induit une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T très tôt dans la vie. Les anticorps produits sont plus fonctionnels que ceux induits par le vaccin polysaccharidique non conjugué, et leur affinité pour les antigènes bactériens s'améliore avec le temps. La réponse immunitaire induite par un vaccin conjugué s'apparente donc à la réponse induite par un vaccin inactivé entier ou un vaccin inactivé à protéines purifiées.

Mécanismes de protection conférée par certains vaccins				
Type de vaccins	Vaccins	Mécanismes protecteurs ⁽¹⁾		
		Anticorps	Lymphocytes T	
			CD4+	CD8+
Vivants atténués	Polio oral Rougeole, rubéole, oreillons Varicelle Fièvre jaune	X (neutralisants)	X	X
	Tuberculose (BCG)		X (activation macrophagique)	
Inactivés entiers	Coqueluche (vaccin entier)	X	X ⁽²⁾	
	Polio inactivé	X (neutralisants)	X ⁽²⁾	
	Hépatite A	X		
Inactivés à protéines purifiées	Hépatite B	X (neutralisants) (+ mémoire immunitaire)		
	Coqueluche (vaccin acellulaire)	X	X ⁽²⁾	
	Grippe (vaccin injectable)	X (neutralisants)	X ⁽²⁾ (effecteurs)	
	Tétanos Diphthérie	X (neutralisants)		
Inactivés polysaccharidiques	Pneumocoque Méningocoque	X (opsonophagocytose)		
Inactivés conjugués	Hib Pneumocoque Méningocoque	X (+ mémoire immunitaire)		

(1) Les mécanismes essentiels figurent dans ce tableau.

(2) Les lymphocytes T CD4+ participent à l'induction de toutes les réponses en anticorps, à l'exception de celles induites par les vaccins polysaccharidiques.

Adapté de J. GAUDELUS, *Vaccinologie*, p. 2.

1.1.4.2 Facteurs liés à l'hôte

Âge

Les nouveau-nés sont plus susceptibles de contracter des infections graves à plusieurs types d'agents infectieux que les enfants plus âgés. La vulnérabilité des nouveau-nés est complexe et touche plusieurs aspects du système immunitaire. Chez les nouveau-nés, la présentation antigénique est normale, mais il existe une forte proportion de cellules T immatures en circulation. Les cellules T néonatales ont certaines déficiences par rapport notamment à la cytotoxicité induite par les CD8+, l'hypersensibilité retardée et l'aide des cellules T à la différenciation des cellules B, probablement secondaire à une diminution de production de cytokines par les lymphocytes T. Les nouveau-nés montrent une réponse protectrice aux *antigènes T-dépendants*, mais peuvent produire moins d'anticorps que les enfants plus âgés. La réponse *T-indépendante* des nouveau-nés est faible (jusqu'à l'âge de 2 ans), mais ils répondent bien à une stimulation *T-dépendante* où un polysaccharide est couplé à une protéine.

Relativement aux lymphocytes B, une grande proportion est immature sur le plan fonctionnel chez les nouveau-nés. Les cellules B ne peuvent répondre à des polysaccharides sans l'aide des cellules T. Les centres germinatifs sont quant à eux absents des tissus lymphoïdes.

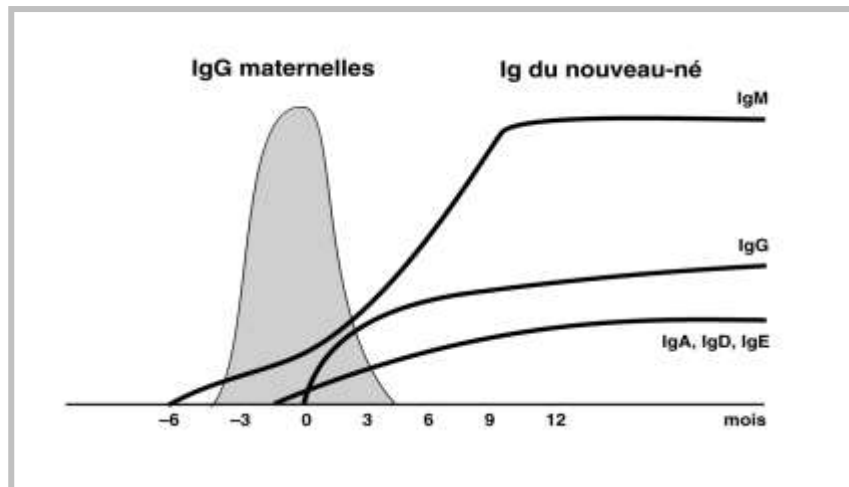
Les IgG maternelles sont à leur apogée vers l'âge de 3 ou 4 mois. Les IgG maternelles protègent partiellement contre la varicelle, la polio, la rougeole, les oreillons, la rubéole, le rotavirus, le tétanos, la diphtérie et Hib.

En comparaison de l'enfant plus âgé ou de l'adulte, la défense phagocytaire du nouveau-né est déficiente par une adhérence et une chimiotaxie anormales ainsi qu'une réserve de neutrophiles dans la moelle osseuse par rapport au sang périphérique anormalement faible. Par contre, l'activité microbicide des polymorphonucléaires du nouveau-né sont normales.

Des études récentes démontrent que la capacité de réponse du système immunitaire du nourrisson est très importante : un calcul réalisé à partir du nombre de lymphocytes disponibles chez le nourrisson montre que celui-ci pourrait recevoir jusqu'à 10 000 vaccins simultanément, sans avoir d'effets délétères sur le système immunitaire. Ce dernier a la capacité de régénérer jusqu'à 2 millions de lymphocytes T CD4+ chaque jour.

Les anticorps maternels, transmis passivement *in utero* ou par l'allaitement, peuvent avoir un effet inhibiteur sur la réponse immunitaire du nourrisson.

Réponse humorale chez le nourrisson



Source : Jean-Pierre REGNAULT, *Immunologie générale*.

Comme il a été mentionné, la qualité et l'intensité de la réponse humorale obtenue chez le nourrisson sont étroitement liées à la persistance des anticorps maternels spécifiques et à leur efficacité protectrice, qui sont très variables d'une infection à l'autre. Les calendriers de vaccination tiennent compte de ces facteurs.

La capacité d'obtenir une bonne réponse immunitaire s'atténue au cours du vieillissement, car le pool des plasmocytes non différenciés diminue avec le temps. Malgré tout, les personnes âgées répondent relativement bien à la vaccination.

Facteurs génétiques

Certaines personnes répondent mieux que d'autres au vaccin. Cela est en partie lié à des déterminants génétiques tels que les systèmes sanguins ABO et les antigènes d'histocompatibilité HLA, qui ont un rôle à jouer notamment dans le déclenchement de l'immunité adaptative.

Immunodéficiences

Qu'elle soit acquise ou congénitale, l'immunodéficiences diminue généralement la réponse immunitaire, humorale, cellulaire ou les deux.

Malnutrition

Ce facteur amène surtout une diminution de l'immunité cellulaire.

1.1.5 Implications en vaccinologie

La connaissance de la réponse immunitaire est essentielle pour la compréhension et l'application des principes généraux en vaccinologie.

La réponse immunitaire induite par les vaccins inactivés justifie les calendriers de vaccination utilisés, qui sont généralement de 2 doses initiales, administrées à au moins 4 semaines d'intervalle (temps nécessaire à l'induction de la réponse et de la durée moyenne de la réaction), suivies d'une 3^e dose, de 4 à 6 mois plus tard (durée nécessaire pour la différenciation complète des cellules mémoire). Chez les jeunes enfants, une dose additionnelle sera administrée en raison de l'immaturation relative du système immunitaire en bas âge.

La prise en charge locale des antigènes présents dans les vaccins inactivés a pour conséquence :

- De produire des réactions inflammatoires locales de rougeur, de chaleur et de sensibilité au site d'injection ainsi que la présence d'adénopathies axillaires ou inguinales, à la suite de l'injection dans le muscle deltoïde ou le muscle vaste externe. Ces réactions surviennent habituellement dans les 24 heures suivant la vaccination.
- De permettre, en raison de sa spécificité et de son indépendance, l'administration dans des sites distincts de vaccins inactivés différents à n'importe quel intervalle de temps. Cela justifie aussi la fabrication de vaccins combinés.
- D'expliquer l'intervalle minimal (habituellement 4 semaines) à respecter entre 2 doses d'un même vaccin, en raison du temps nécessaire à la différenciation des lymphocytes dans les ganglions et la rate ainsi qu'à l'induction de la réponse immunitaire.

La prise en charge systémique des antigènes présents dans les vaccins vivants a pour conséquence :

- De produire moins de réactions locales et plus de réactions systémiques (ex. : fièvre, éruption), survenant plusieurs jours après l'administration du vaccin.
- D'expliquer, en raison de l'induction de la réponse immunitaire de chacun des vaccins (2-3 semaines), l'intervalle à respecter de 4 semaines entre 2 doses d'un même vaccin et entre 2 vaccins vivants différents.
- D'expliquer le fait que la voie d'administration (SC ou IM) a peu d'effet sur la réponse immunitaire.

Les cellules dendritiques sont les seules cellules de l'organisme capables d'activer des lymphocytes T naïfs. Leur abondance dans le derme explique la forte immunogénicité des injections intradermiques. En conséquence, comme ces cellules sont rares dans le tissu adipeux, l'administration d'un vaccin dans ce tissu est très peu immunogène et doit être évitée. Un exemple est donné par le vaccin contre l'hépatite B. Pour ce vaccin, la réponse immunitaire d'une dose administrée dans la fesse est très peu immunogène, probablement parce que le dépôt du vaccin se fait dans le tissu adipeux plutôt que dans le muscle.

La différenciation complète des cellules B mémoire nécessite plusieurs mois (4-6 mois), après lesquels une nouvelle exposition au même antigène est suivie d'une augmentation rapide (quelques jours) de taux élevés d'anticorps de haute avidité. Cet effet de rappel (réponse anamnestic) permet d'induire une protection efficace et rapide. La persistance de la mémoire permet aussi de ne pas avoir à reprendre une primovaccination, mais de la poursuivre là où elle a été arrêtée, peu importe le temps qui s'est écoulé depuis la dernière dose.

Comme la réactivation de la mémoire immunitaire nécessite quelques jours, la protection conférée par le vaccin contre des maladies ayant une période d'incubation courte peut parfois être limitée. Le tétanos est un bon exemple. En effet, comme la période d'incubation peut être aussi courte que 3 jours, il peut être nécessaire de maintenir un niveau d'anticorps circulants suffisants pour assurer une protection rapide. Cela explique la nécessité des doses de rappel à intervalles réguliers.

Un exemple de la mémoire immunitaire est donné par la vaccination contre l'hépatite B, pour laquelle l'administration systématique d'une dose de rappel n'est pas recommandée. En effet, lors d'une exposition naturelle au virus, même si le taux d'anticorps est inférieur au seuil considéré comme protecteur, la réplication virale qui s'ensuit, avec une période d'incubation plutôt longue, produira assez d'antigènes pour stimuler les cellules mémoire et induira une augmentation des anticorps neutralisants chez les personnes vaccinées plusieurs années auparavant. Ces personnes pourraient avoir une infection transitoire, mais ne développeront ni une maladie clinique ni une progression vers l'hépatite chronique.

Un autre exemple de la mémoire immunitaire est donné par la vaccination contre la rubéole. Chez une personne vaccinée ayant une sérologie négative ou faiblement positive, une revaccination produit une réponse anamnestic témoignant d'une mémoire immunitaire. La présence de la mémoire immunitaire observée chez pratiquement toutes les personnes vaccinées, même en l'absence d'anticorps mesurés, est associée à une longue période d'incubation de la rubéole qui laisse du temps pour le développement et la multiplication des anticorps, et qui permet d'assurer une protection suffisante.

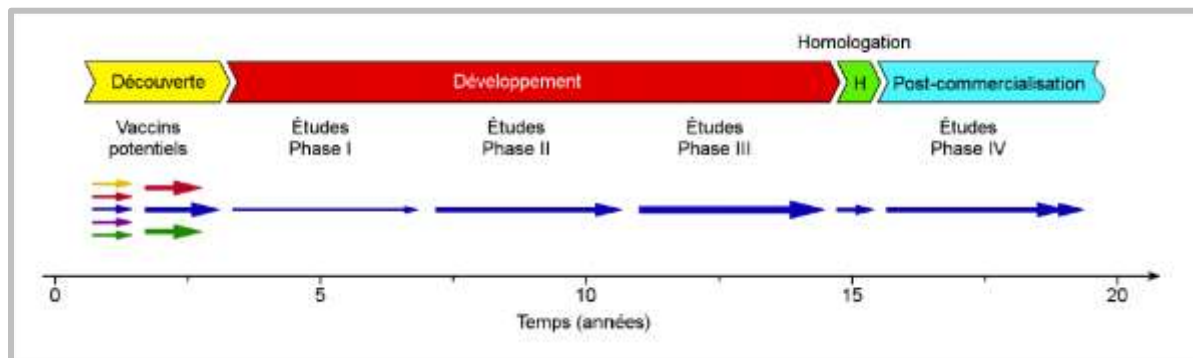
1.1.6 De la conception des vaccins à leur commercialisation

Plusieurs années sont nécessaires pour fabriquer un vaccin. En résumé, les principales étapes de fabrication d'un vaccin sont les suivantes :

- La compréhension de la maladie :
 - savoir la reconnaître;
 - établir des méthodes diagnostiques valides et fiables;
 - identifier l'agent pathogène et localiser sa présence dans la nature;
 - réaliser des études épidémiologiques;
 - connaître la physiopathologie et les mécanismes de défense immunitaire du corps humain.

- La compréhension de l'agent pathogène :
 - comprendre ses propriétés biochimiques et bien le caractériser;
 - connaître sa capacité de se reproduire en culture cellulaire;
 - analyser ses propriétés génétiques et ses antigènes;
 - établir un modèle animal qui saura reproduire l'infection chez les humains.
- La fabrication de différents candidats de vaccins (études précliniques) :
 - analyser les capacités d'inactivation ou d'atténuation de l'agent pathogène;
 - sélectionner et purifier l'antigène approprié susceptible de stimuler la réponse immunitaire;
 - sélectionner l'adjuvant approprié;
 - sélectionner le dosage et la séquence appropriés;
 - démontrer la stabilité, l'innocuité et l'immunogénicité chez les modèles animaux;
 - produire des lots pilotes.
- L'étude clinique chez les humains :
 - réaliser des études de phase I : cette phase vise à déterminer l'immunogénicité et l'innocuité de différentes doses chez un nombre restreint de volontaires sains (généralement entre 10 et 100);
 - réaliser des études de phase II : tout en confirmant l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin, cette phase vise à déterminer le calendrier et les doses optimales chez un nombre plus important de volontaires sains (habituellement entre 50 et 500);
 - réaliser des études de phase III : cette phase vise à déterminer si le vaccin est sécuritaire, immunogène et efficace pour prévenir la maladie chez un nombre important d'individus (plusieurs milliers) faisant partie de la population ciblée.
- L'homologation du produit par un organisme régulateur. Au Canada, il s'agit de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques de Santé Canada. Aux États-Unis, il s'agit de la Food and Drug Administration et, en Europe, de l'European Medicines Agency.
- La production du vaccin à des fins commerciales.
- Les études postcommercialisation (ex. : autres populations, interactions avec d'autres vaccins) ou les études après implantation de programmes menées pour observer l'innocuité et l'efficacité sur le terrain du vaccin (parfois aussi appelées *études de phase IV*).

Étapes de fabrication d'un vaccin



Source : Rino RAPPUOLI et Alan ADEREM, « A 2020 vision for vaccines against HIV, tuberculosis and malaria », *Nature*, p. 467.

1.1.7 Du vaccin au programme

L'homologation d'un vaccin n'entraîne pas nécessairement son utilisation dans un programme de vaccination offert gratuitement à la population. Un programme de vaccination doit avoir des objectifs de santé publique (éradication, élimination ou contrôle) et des stratégies pour les atteindre. Pour être en mesure de prendre une décision éclairée à ce sujet, le Comité sur l'immunisation du Québec (CIQ) et le ministère de la Santé et des Services sociaux se sont donné un cadre élaboré par des experts québécois (le cadre Erickson, De Wals et Farand) pour analyser les éventuels programmes de vaccination et les comparer entre eux. Les critères, au nombre de 58, sont regroupés en 10 catégories :

- Fardeau de la maladie pour la société (gravité, conséquences, fréquence, groupes atteints, autres modes de prévention, existence de traitements, impact socioéconomique).
- Efficacité et sécurité du vaccin.
- Objectifs du programme et stratégies de vaccination permettant de les atteindre.
- Disponibilité des fonds et comparabilité du programme avec d'autres interventions (coût-efficacité).
- Vaccination en demande ou acceptable pour la population et les professionnels de la santé.
- Faisabilité de la mise en place (disponibilité des ressources et des fonds).
- Capacité d'évaluer le programme.
- Équité du programme (accessibilité).
- Conformité du programme avec ceux implantés ailleurs.
- Considérations éthiques, légales, politiques.

Les programmes implantés au Québec depuis 2000 ont été analysés selon ce cadre, et les résultats sont diffusés sur le site Internet de l'Institut national de santé publique du Québec (INSPQ) : www.inspq.qc.ca.

1.1.8 Impact de l'immunité acquise sur l'individu et sur la collectivité

L'immunité acquise naturellement ou artificiellement par la vaccination joue un rôle important dans l'épidémiologie des maladies transmissibles par l'effet individuel ou collectif qu'elle entraîne.

1.1.8.1 Effet individuel

L'immunité protège l'individu contre une infection, et la protection est spécifique. Toutefois, cette protection n'est pas nécessairement permanente. Il arrive aussi que les personnes vaccinées ne développent pas une immunité protectrice.

1.1.8.2 Effet collectif

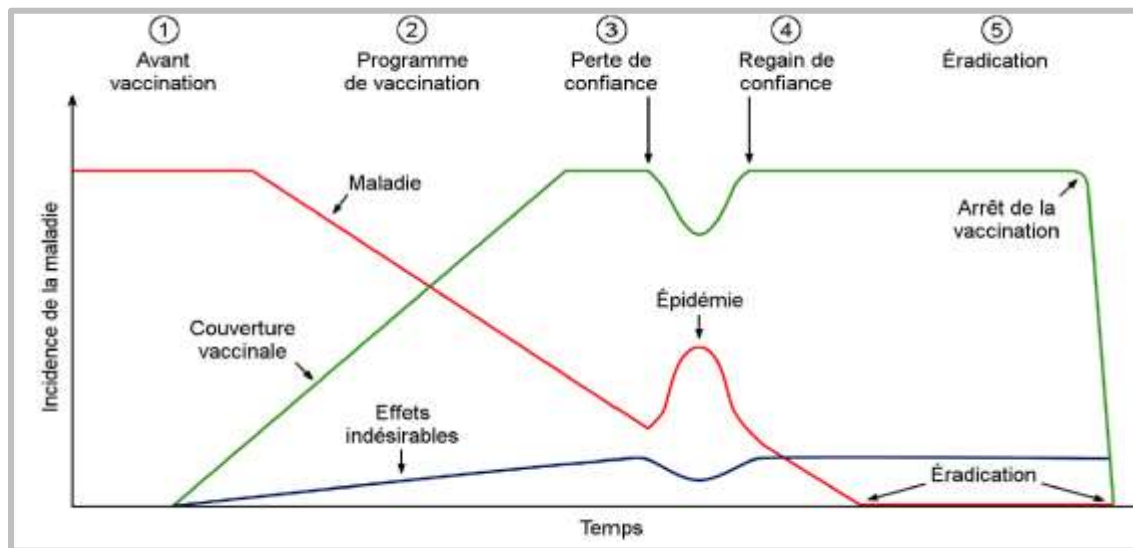
La transmission d'une maladie contagieuse est directement liée à la proportion des sujets réceptifs à cette maladie dans la communauté. La transmission diminue lorsque le nombre de personnes immunes augmente. Lorsque ce nombre devient assez important, l'agent infectieux cesse de circuler dans la population. Cela amène donc un effet protecteur à l'ensemble de la population, incluant les personnes non vaccinées. Cet effet est l'immunité de groupe ou de masse (*herd immunity*). Elle constitue la base des programmes populationnels de vaccination.

Dans une population où un certain nombre d'individus sont protégés, il existe un seuil critique de l'immunité au-dessous duquel une épidémie risque d'apparaître et un autre seuil au-delà duquel la maladie s'éteindra, faute d'un nombre suffisant de sujets réceptifs susceptibles de la transmettre.

Ces seuils varieront selon l'infection en cause, son taux de reproduction (le nombre moyen d'individus qu'une personne pourra infecter tant qu'elle sera contagieuse) et, dans le cas de maladies évitables par la vaccination, du taux de couverture vaccinale de la population. Pour certains agents infectieux, l'immunité est entretenue de façon naturelle par les contacts avec des personnes infectées ou porteuses saines de l'agent infectieux (ex. : *Bordetella pertussis*, *Streptococcus pneumoniae*). Toutefois, la réduction du nombre des infections ou des portages liés à l'amélioration de l'hygiène (ex. : hépatite A) ou à l'augmentation de la couverture vaccinale (ex. : varicelle) risque de diminuer les occasions naturelles de stimuler l'immunité. Il faut alors adapter le programme de vaccination ou prévoir des rappels en nombre suffisant pour que l'immunité persiste.

Les objectifs des programmes de vaccination peuvent être de plusieurs ordres. Ils sont déterminés en fonction de facteurs tels que l'efficacité des vaccins disponibles, la capacité d'atteindre les populations cibles et l'épidémiologie de la maladie. Un 1^{er} objectif peut être l'éradication, c'est-à-dire la disparition mondiale et définitive d'une maladie infectieuse. La variole est la seule maladie officiellement éradiquée par l'OMS en 1980. L'éradication de la poliomyélite est prévue au cours des prochaines années. Un 2^e objectif peut être l'élimination d'une maladie, qui est l'absence de transmission soutenue (endémique) de celle-ci. On est en situation d'élimination si la proportion d'individus susceptibles est suffisamment faible dans la population pour empêcher une transmission soutenue de la maladie. C'est le cas de la poliomyélite sur plusieurs continents. Enfin, le 3^e objectif peut être de diminuer l'impact de la maladie, en réduisant la mortalité, les hospitalisations ou les complications associées à une maladie (ex. : coqueluche, grippe).

Évolution d'un programme de vaccination



Source : J. GAUDELUS, *Vaccinologie*, p. 44.

1.1.8.3 Efficacité vaccinale

La réponse au vaccin recoupe 2 notions : l'immunogénicité, c'est-à-dire la capacité du vaccin à induire des anticorps protecteurs spécifiques chez la personne vaccinée, et l'efficacité clinique, soit la capacité du vaccin à réduire la fréquence de la maladie (ou de ses conséquences) chez les personnes vaccinées. Les mesures de l'immunogénicité et de l'efficacité clinique sont habituellement réalisées lors d'essais cliniques contrôlés.

Pour un programme de vaccination, il devient important de déterminer, dans des conditions réelles d'utilisation, la protection conférée par le vaccin dans une population. L'efficacité vaccinale sera alors mesurée à l'aide d'observations faites sur le terrain, selon des méthodes épidémiologiques évaluant la protection contre la maladie clinique, c'est-à-dire par la comparaison de l'incidence de la maladie (taux d'attaque) chez des vaccinés et des non-vaccinés. Ces méthodes permettent de mesurer l'efficacité de la vaccination, résultant de l'efficacité intrinsèque du vaccin (incluant l'immunité cellulaire), de celle de son administration (ex. : gestion de la chaîne de froid, couverture vaccinale) et de l'immunité de masse conférée par la vaccination.

L'efficacité vaccinale est un des volets étudiés dans le cadre du suivi d'un programme de vaccination. Pour plus d'information sur l'évaluation des programmes de vaccination, voir le chapitre 2, *Suivi et impact des programmes*.

1.2 Vaccinologie pratique

1.2.1 Recommandations générales pour bien appliquer les notions d'immunisation

1.2.1.1 Âge auquel les produits immunisants sont administrés

Les facteurs qui influencent les recommandations au sujet de l'âge auquel un vaccin est administré sont :

- L'interaction antagoniste potentielle entre la réponse du système immunitaire et le transfert passif d'anticorps maternels.
- La capacité d'un individu d'un âge donné à développer une réponse immunitaire (maturité du système immunitaire).
- Le risque, lié à l'âge, de développer la maladie ou ses complications.

Une dose administrée à un âge moindre que l'âge minimal recommandé peut conduire à une réponse immunitaire sous-optimale et ne devrait pas être considérée comme donnée. Ainsi, cette dose devra être redonnée à l'âge prévu initialement, à la condition que soit respecté l'intervalle minimal entre 2 doses d'un même vaccin, à partir de la dose administrée trop précocement.

Il n'y a pas d'âge minimal pour l'administration des immunoglobulines.

1.2.1.2 Voie d'administration des vaccins

Les vaccins doivent être donnés selon la voie recommandée par le fabricant. De façon générale, si un vaccin devant être administré par voie sous-cutanée a été administré par erreur par voie intramusculaire, il n'y a pas de raison de penser que la réponse en sera amoindrie, et la dose ne sera pas reprise. Toutefois, il se peut que les réactions locales soient plus importantes, selon la nature et les composants du vaccin en cause.

Si l'inverse se produisait (vaccin administré par voie sous-cutanée plutôt que par voie intramusculaire), il est habituellement recommandé de redonner la dose par la voie privilégiée, soit le même jour si l'erreur est constatée sur place, soit suivant l'intervalle minimal entre les doses à partir de la dose administrée incorrectement, mais il existe des exceptions :

- Hib : l'administration SC amène une bonne séroconversion.
- Grippe : le vaccin injectable IM (sans adjuvant) peut entraîner une bonne réponse immunitaire lorsqu'il est administré par voie SC. Toutefois, des études démontrent que l'administration par voie SC entraîne plus de réactions locales.
- Méningocoque conjugué quadrivalent : une étude a démontré que le taux de séroconversion suivant l'administration par voie SC était comparable à celui suivant l'administration par voie IM.

- Pneumocoque conjugué : le taux de séroconversion suivant l'administration par voie SC est comparable à celui suivant l'administration par voie IM mais l'utilisation de cette voie risque d'entraîner plus de réactions locales.
- Typhoïde injectable : la voie SC est aussi immunogène que la voie IM.

Pour les vaccins à virus vivants atténués, la voie d'administration (IM ou SC) ne semble jouer aucun rôle au niveau de leur immunogénicité. Cette observation s'explique, puisque les virus vaccinaux pénètrent rapidement dans la circulation sanguine et se répliquent dans les cellules de l'hôte disséminées à travers l'organisme.

1.2.1.3 Intervalles entre les vaccins, immunoglobulines et produits sanguins

Il faut suivre le calendrier régulier d'immunisation le plus fidèlement possible, en utilisant les intervalles recommandés, puisqu'il s'agit généralement du calendrier permettant de générer la meilleure immunogénicité, particulièrement chez les jeunes enfants. Si, malgré tout, des retards sont constatés, les intervalles minimaux pourront être utilisés pour faire en sorte que l'enfant revienne le plus rapidement possible au calendrier régulier prévu pour son âge (voir la section 9.9, *Recommandations pour les enfants ayant des retards dans leur vaccination de base*).

Intervalles entre les doses d'un même vaccin

Plusieurs vaccins requièrent au moins 2 doses pour donner une protection adéquate ainsi qu'un rappel périodique pour maintenir cette protection élevée.

À moins d'indications contraires (voir les sections spécifiques des vaccins), lors de l'administration d'une série primaire, les doses administrées à des intervalles moindres que les intervalles minimaux recommandés peuvent conduire à une réponse immunitaire sous-optimale et ne devraient pas être considérées comme données. Ainsi, ces doses devront être redonnées suivant l'intervalle minimal ou recommandé prévu initialement, à partir de la dose administrée trop précocement. Par exemple, si une 3^e dose de DCaT-VPI-Hib a été administrée comme prévu à l'âge de 6 mois et par la suite une dose de DCaT-HB-VPI-Hib à l'âge de 11 mois, l'intervalle minimal n'est pas respecté, puisqu'il s'est écoulé 5 mois après la 3^e dose plutôt que 6 mois, qui est l'intervalle minimal. La 4^e dose n'est pas considérée comme valide (sauf en ce qui concerne le composant HB) et doit être reprise de 6 à 12 mois (intervalle minimal et recommandé) plus tard, soit à l'âge d'au moins 17 mois avec le vaccin DCaT-VPI-Hib. Cette dose reprise sera considérée comme la 4^e dose valide de la primovaccination. On poursuivra la vaccination par la suite en respectant les intervalles recommandés.

Lorsqu'un intervalle minimal à respecter entre l'administration de 2 doses de vaccin est de 1 mois, on reconnaît généralement que cet intervalle équivaut à 4 semaines (28 jours). Lorsque l'intervalle est exprimé en mois, il sera calculé selon les mois calendrier. Par exemple, une personne vaccinée le 1^{er} février pour qui une autre dose est prévue 6 mois plus tard pourra la recevoir à compter du 1^{er} août.

En général, on ne doit pas recommencer une primovaccination interrompue, mais la continuer là où elle s'est arrêtée, peu importe le temps qui s'est écoulé depuis la dernière dose, même si cet intervalle se chiffre en années. Ce principe s'appuie sur l'existence d'une mémoire immunitaire qui permet à l'organisme, dans la plupart des cas, de répondre de façon rapide et avec une forte intensité à une dose de rappel, même si la dose précédente est très éloignée dans le temps.

Intervalles entre des vaccins différents

La plupart des vaccins peuvent être administrés simultanément.

Un vaccin inactivé peut être administré en même temps qu'un autre vaccin, vivant ou inactivé, ou n'importe quand avant ou après. Comme il n'y a pas de données confirmant l'absence d'interaction, on n'administrera pas simultanément les vaccins inactivés contre le pneumocoque, Pneu-C et Pneu-P, l'intervalle à respecter est de 8 semaines si le Pneu-C est donné en premier et de 1 an si le vaccin Pneu-P est donné en premier. Pour les vaccins contre le méningocoque, Men-C, Men-C-ACYW135 et Men-B, il n'y a pas d'intervalle à respecter, quel que soit le vaccin donné en premier.

Les vaccins vivants atténués injectables ainsi que le vaccin intranasal contre l'influenza devraient être administrés simultanément (ou le même jour) ou à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle. Une baisse d'efficacité du vaccin contre la varicelle a été démontrée lorsque l'intervalle entre les vaccins RRO et varicelle était insuffisant. Si tel est le cas, la dose administrée trop tôt doit être redonnée, selon l'intervalle recommandé à partir de la dose administrée trop précocement.

Il n'y a pas d'interférence entre les vaccins vivants administrés par voie orale et les autres vaccins vivants (injectables ou intranasal).

Étant donné que le RRO modifie l'hypersensibilité à la tuberculine (anergie ou hypoallergie temporaire), le test cutané à la tuberculine (TCT) devra être fait avant, en même temps ou au moins 4 semaines après l'administration du RRO. Il est possible que d'autres vaccins vivants injectables, tels que les vaccins contre la varicelle, le zona et la fièvre jaune, ou que le vaccin vivant intranasal contre l'influenza faussent de la même façon l'interprétation des résultats du TCT. Si l'on doit administrer un vaccin vivant injectable ou le vaccin intranasal contre l'influenza et effectuer un TCT, ce dernier test doit être fait avant, en même temps ou au moins 4 semaines après la vaccination. Les vaccins vivants administrés par voie orale n'ont probablement aucun effet sur la réponse au TCT.

Intervalles entre les immunoglobulines (Ig), les autres produits sanguins et les vaccins

Les vaccins inactivés peuvent être administrés le même jour que les Ig et les autres produits sanguins ou n'importe quand avant ou après, sans altérer la réponse immunitaire.

Les vaccins contenant des virus vivants de la rougeole ou de la varicelle (à l'exception du vaccin contre le zona) devraient être donnés au moins 2 semaines avant les Ig ou au plus tôt 2 mois après l'administration des Ig ou d'autres produits sanguins, car l'immunisation passive peut affecter la réponse à ces vaccins (voir le tableau suivant). Si ces intervalles ne sont pas respectés, il faut administrer de nouveau les vaccins selon les recommandations du tableau. Dans le cas du vaccin contre le zona, en l'absence de données, le CIQ recommande de retarder de 3 mois son administration après l'injection d'IgIV.

L'administration d'Ig n'interfère pas avec la réponse immunitaire aux autres vaccins vivants.

**Intervalle recommandés entre l'administration d'Ig⁽¹⁾
ou d'autres produits sanguins et l'administration de vaccins
contenant des virus vivants de la rougeole ou de la varicelle⁽²⁾**

Produit	Indication	Dose	Intervalle (mois)
Immunoglobulines non spécifiques (Ig)	Prévention de l'hépatite A	0,02 ml/kg	3
		0,06 ml/kg	3
	Prévention de la rougeole	0,25 ml/kg	5
0,5 ml/kg		6	
Immunoglobulines intraveineuses (IgIV)	Traitement d'un déficit immunitaire (anticorps)	160 mg/kg	7
		320 mg/kg	8
		640 mg/kg	9
		640 à 1280 mg/kg	10
	Traitement du purpura thrombopénique idiopathique ou du syndrome de Kawasaki	≥ 1280 mg/kg	11
Immunoglobulines intraveineuses spécifiques contre le virus respiratoire syncytial (IgIV-RSV)	Prévention ou traitement	750 mg/kg	9
Immunoglobulines contre l'hépatite B (HBIG)	Prophylaxie de l'hépatite B	0,06 mg/kg	3
Immunoglobulines contre la rage (RIg)	Prophylaxie de la rage	20 UI/kg	4
Immunoglobulines contre le tétanos (TIg)	Prophylaxie du tétanos	250 unités	3
Immunoglobulines contre le virus varicelle-zona (VarIg)	Prophylaxie de la varicelle	125 unités/10 kg	5
Immunoglobulines anti-Rho (D) ⁽³⁾	—	—	2
Globules rouges lavés	—	10 ml/kg IV	0
Albumine	—	—	0
Globules rouges reconstitués	—	10 ml/kg IV	3
Sang total (Ht 36 %)	—	10 ml/kg IV	6
Culot globulaire	—	10 ml/kg IV	6
Produits plasmatiques ou plaquettaires	—	10 ml/kg IV	7

Adapté d'AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA, « Partie 1 : Lignes directrices générales : Administration récente d'immunoglobulines humaines », *Guide canadien d'immunisation*, tableau 4.

- (1) Les anticorps monoclonaux humanisés contre le virus respiratoire syncytial, le palivizumab (Synagis), ne sont pas des produits sanguins et n'interfèrent pas avec la réponse aux vaccins, qu'ils soient vivants atténués ou inactivés.
- (2) À l'exception du vaccin contre le zona. En l'absence de données, le CIQ propose de retarder de 3 mois l'administration du vaccin contre le zona après l'injection d'IgIV.
- (3) Pour la protection contre la rubéole, il n'y a pas d'intervalle à respecter. Voir la section 10.2.1.

Intervalles entre les vaccins et les dons de sang

Héma-Québec a défini des périodes d'interdiction durant lesquelles un don de sang ne sera pas accepté s'il y a eu une vaccination. Cette précaution vise à éliminer complètement la possibilité théorique que la personne vaccinée ait pu être en incubation de la maladie contre laquelle elle a reçu le vaccin, au moment où elle l'a reçu.

À titre indicatif, la période d'interdiction à la suite de l'administration d'un vaccin vivant atténué est de 4 semaines, sauf pour le vaccin contre la varicelle (3 mois) et le vaccin BCG (6 semaines). À la suite de l'administration de vaccins inactivés, la période est de 2 jours, sauf pour les vaccins contre l'hépatite B (4 semaines) et celui contre la rage administré en postexposition (52 semaines). Ces différentes périodes peuvent être modifiées en tout temps par Héma-Québec.

1.2.1.4 Administration non conforme de vaccins

De façon générale, il faut considérer comme non donnée une dose de vaccin jugée non conforme en raison d'un bris de la chaîne de froid, de sa péremption, d'administration de dose réduite ou de toute autre raison. Cette dose doit donc être redonnée, soit le même jour si l'erreur est constatée sur place, soit selon l'intervalle minimal à respecter à partir de la dose administrée incorrectement. S'il s'agit d'un calendrier à dose unique à administrer ou d'une primovaccination comportant une seule dose, la dose devrait idéalement être administrée en respectant un intervalle de 4 semaines entre les doses; toutefois, si la situation l'exige en raison d'une exposition prévisible à court terme (ex. : une dose de vaccin contre la grippe ou de vaccin contre l'hépatite A administrée incorrectement), le vaccin pourrait être redonné lorsque l'erreur est constatée.

Le dosage recommandé pour l'administration des vaccins repose sur des études expérimentales et des essais cliniques. La réduction de ce dosage peut résulter en une réponse sérologique sous-optimale. De plus, rien ne démontre que cette pratique réduise les manifestations cliniques suivant la vaccination.

Une fiole multidose entamée peut être utilisée lors de séances ultérieures de vaccination pendant la période précisée dans la monographie du vaccin, pourvu que la chaîne de froid et les mesures d'asepsie soient respectées. Étant donné que la préoccupation en est une de stérilité et non d'immunogénicité, une dose de vaccin administrée après cette période n'a pas à être redonnée.

Il est recommandé de considérer comme non donnée une dose administrée selon une posologie réduite, et ce, même si le vaccin a été divisé en plusieurs injections totalisant la dose recommandée. Cette dose devra être reprise au moyen de la dose complète recommandée, soit le même jour si l'erreur est constatée sur place, soit selon l'intervalle minimal à respecter calculé à partir de la dose administrée incorrectement. Cependant, il peut exister des exceptions à cette recommandation, lorsque des études ont montré que cette pratique a fait ses preuves (ex. : 2 doses de 720 U de vaccin contre l'hépatite A administrées lors d'une même visite sont équivalentes à 1 dose de 1 440 U).

1.2.1.5 Contre-indications générales des vaccins

Une contre-indication est un état ou une affection qui accroît considérablement le risque de survenue d'effets secondaires graves si le vaccin est administré. Les vaccins ne devraient pas être administrés s'il existe une contre-indication. Les contre-indications générales sont :

Pour tous les vaccins : anaphylaxie (ou réaction allergique immédiate grave) suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique.

La personne qui a déjà présenté une telle réaction devrait être dirigée vers une clinique spécialisée qui déterminera, si possible, le composant qui est à l'origine de sa réaction, afin qu'elle reçoive la vaccination la plus complète possible. Pour plus de détails sur l'anaphylaxie, voir le chapitre 8, *Urgences liées à la vaccination*.

Pour les vaccins vivants seulement :

- États d'immunosuppression (voir la section 1.2.2.3, *Immunosuppression*) :
 - Une déficience immunitaire congénitale comme le syndrome de DiGeorge, l'agammaglobulinémie, l'hypogammaglobulinémie ou la dysgammaglobulinémie.
 - Une leucémie, un lymphome, un myélome multiple ou un cancer non hématologique. Ces personnes peuvent devenir immunosupprimées soit par leur maladie ou par le traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.
 - Des agents immunosuppresseurs, tels que les corticostéroïdes, les agents biologiques ou les immunomodulateurs (voir la section *Thérapies immunosuppressives*).
 - Les déficits immunitaires acquis tels l'infection par le VIH/sida.
- Grossesse.

1.2.1.6 Précautions générales

Une précaution est une mesure prise lorsqu'un état ou une maladie peut accroître le risque d'effets secondaires suivant l'immunisation ou peut empêcher le vaccin d'induire l'immunité. De façon générale, l'administration d'un vaccin sera reportée lorsqu'un état ou une affection justifie la prise de précautions. Il existe cependant des cas où les avantages liés à l'administration du vaccin l'emportent sur les risques possibles ou encore des cas où l'immunogénicité réduite d'un vaccin procure malgré tout des avantages importants à une personne réceptive. Les précautions générales sont :

- Une maladie aiguë modérée ou grave avec ou sans fièvre. Les éléments suivants peuvent indiquer une maladie sérieuse et doivent être pris en compte dans l'évaluation de la gravité d'une maladie :
 - la personne fait de la fièvre;
 - elle est irritable ou pleure constamment;
 - elle est léthargique ou anormalement somnolente;
 - elle présente d'autres symptômes de maladie, par exemple des vomissements, de la diarrhée, de la pâleur ou une cyanose ou encore de la diaphorèse;
 - elle est incapable de prendre part à ses activités habituelles.

Cela pourrait constituer une raison valable de reporter l'immunisation. Ainsi, on évitera que les réactions secondaires de la vaccination s'ajoutent à la maladie sous-jacente ou bien que les manifestations de la maladie sous-jacente soient considérées à tort comme des complications de la vaccination. Ce risque potentiel est généralement beaucoup moins important que le risque associé au fait de rater l'occasion d'administrer un vaccin recommandé. Une maladie bénigne (sans atteinte de l'état général), même accompagnée de fièvre, n'est pas en soi une contre-indication ou une précaution motivant le report de la vaccination. Il n'est donc pas nécessaire de prendre la température d'une personne avant de lui administrer un vaccin.

- Une manifestation compatible avec une réaction allergique due à une hypersensibilité de type I suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique.

Une réaction qui pourrait être compatible avec une réaction allergique due à une hypersensibilité de type I (voir chapitre 7) (par exemple : une urticaire généralisée sans autre symptôme, apparue 12 heures après l'administration d'un vaccin), mais qui ne correspond pas à la définition de l'anaphylaxie (voir le chapitre 8) doit être considérée comme une précaution. La personne qui a présenté une telle réaction devrait être dirigée vers une clinique spécialisée qui déterminera s'il s'agit d'une hypersensibilité de type I (IgE-médiée) et si elle peut être vaccinée de nouveau avec ce vaccin ou un vaccin ayant un composant identique. Si une telle évaluation est impossible, il faut soupeser le risque de réaction allergique au vaccin par rapport au risque associé à la maladie que l'on veut prévenir.

1.2.1.7 Éléments qui ne sont pas des contre-indications ni des précautions

Les éléments suivants ne sont pas des contre-indications ni des précautions :

- Les réactions locales importantes à une dose antérieure de vaccin, par exemple œdème de tout le membre à la suite de l'administration d'une dose antérieure du DCaT-HB-VPI-Hib ou du DCaT-VPI-Hib.
- Une infection bénigne sans fièvre, comme le rhume, ou une diarrhée bénigne chez un individu par ailleurs en bonne santé.
- Un traitement aux antibiotiques (sauf dans le cas du vaccin oral contre la typhoïde, voir la section 10.6.6, *Interactions*) ou une maladie en phase de convalescence.
- La prématurité.
- Le contact avec une femme enceinte ou allaitante.
- Une histoire de contact récent avec un cas de maladie infectieuse.
- L'allaitement (sauf dans le cas du vaccin contre la fièvre jaune (voir la section 10.6.4).
- Une histoire d'allergie non spécifique chez la personne à vacciner ou une histoire d'allergie dans la famille.
- Une histoire d'allergie aux antibiotiques contenus dans le produit biologique, sauf s'il s'agit d'une allergie type anaphylactique (de type I).
- Une histoire d'allergie au poulet ou aux plumes de poulet.

- Une histoire familiale de convulsions liées à la vaccination.
- Une histoire familiale de syndrome de mort subite du nourrisson.
- Une histoire familiale de réactions défavorables à la vaccination sans relation avec une immunosuppression.
- L'administration concomitante d'injections de désensibilisation.
- L'administration d'un vaccin inactivé aux personnes atteintes d'immunosuppression. Dans ces cas, il est possible que la vaccination soit moins efficace.
- La sclérose en plaques ou toute autre maladie auto-immune (en l'absence de traitements immunosuppresseurs).
- Les pathologies neurologiques évolutives.
- Les épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité : des enfants ayant présenté un tel épisode à l'occasion d'une immunisation antérieure n'ont pas présenté de problèmes lors de l'administration de doses subséquentes.
- Les convulsions afébriles et l'encéphalopathie liées dans le temps à l'administration d'un vaccin comprenant le composant de la coqueluche : il n'a pas été prouvé que le vaccin acellulaire était en cause.
- Les convulsions fébriles : elles risquent de se produire davantage chez les enfants sujets aux convulsions en présence d'une forte fièvre. Les parents devraient être informés des mesures à prendre pour atténuer une réaction fébrile postvaccinale.
- Les pleurs incessants et les cris aigus, qui persistent 3 heures ou plus, survenant dans les 48 heures après la vaccination; on estime que ces réactions sont causées par une douleur au point d'injection.

1.2.1.8 Manifestations cliniques après la vaccination

Les produits immunisants sont efficaces et sécuritaires. Cependant, il est possible que des manifestations cliniques se produisent après leur administration, sans qu'il y ait nécessairement un lien de cause à effet. Le chapitre 7, *Manifestations cliniques après la vaccination*, traite de ces manifestations, de la conduite à tenir pour y remédier et de l'obligation de signaler au directeur de santé publique les manifestations cliniques inhabituelles.

1.2.2 Immunisation dans des circonstances cliniques particulières

1.2.2.1 Allergie à l'un des composants d'un vaccin

Allergie aux œufs

La consommation d'œufs ou d'aliments contenant des œufs n'est pas une condition préalable à l'administration de vaccins cultivés sur des œufs embryonnés.

Les vaccins suivants peuvent contenir des protéines d'œufs : les vaccins contre la rougeole et les oreillons (ou RRO), les vaccins contre la grippe, le vaccin Rabavert contre la rage et le vaccin contre la fièvre jaune.

Vaccin contre la rougeole et les oreillons (RRO)

Même si les vaccins contre la rougeole et les oreillons (ou le RRO) contiennent des quantités infimes de protéines apparentées à l'ovalbumine, les études ont démontré que les antécédents d'allergie aux œufs et un test cutané positif ne sont pas associés au risque de réaction allergique après l'administration d'une dose de vaccin. Pour ces raisons, l'allergie aux œufs, peu importe sa sévérité, n'est pas une contre-indication ou une précaution de la vaccination contre la rougeole ou les oreillons.

Vaccin contre la grippe

Depuis quelques années, des études ont démontré que les personnes allergiques aux œufs peuvent recevoir le vaccin contre la grippe (injectable ou intranasal) sans précautions particulières.

Vaccin Rabavert contre la rage

Le vaccin Rabavert contre la rage contient une quantité infime de protéines apparentées à l'ovalbumine. L'allergie aux œufs, peu importe sa gravité, n'est pas une contre-indication pour la vaccination postexposition contre la rage.

Vaccin contre la fièvre jaune

Les personnes qui présentent une allergie aux œufs et qui doivent recevoir le vaccin contre la fièvre jaune devraient être dirigées vers des cliniques spécialisées où l'on pourra évaluer leur allergie et les vacciner si c'est possible.

Allergie aux excipients contenus dans un vaccin

Généralités

L'anaphylaxie aux excipients présents dans certains vaccins est exceptionnelle, et représente une contre-indication à recevoir ces produits.

Particularités

En présence d'une anaphylaxie à la suite de l'administration d'un vaccin contenant de la gélatine (par exemple : le vaccin RRO), on ne doit pas administrer un vaccin contenant ce composant avant d'avoir obtenu une évaluation de cette réaction.

Le thimérosal cause surtout une dermatite de contact, une réaction d'hypersensibilité retardée qui n'est pas une contre-indication de la vaccination. Seule une anaphylaxie au thimérosal représente une contre-indication de la vaccination.

La néomycine cause surtout une dermatite de contact, une réaction d'hypersensibilité retardée qui n'est pas une contre-indication de la vaccination. Seule une anaphylaxie à la néomycine représente une contre-indication de la vaccination.

L'intolérance au lactose n'est pas une contre-indication de la vaccination. Elle est due à un déficit en lactase dans l'intestin, et lors de l'ingestion d'une grande quantité de lactose (par exemple : le lait), peut causer des troubles digestifs. La quantité de lactose servant de stabilisant dans certains vaccins est extrêmement faible et ne cause aucun problème. Il n'y a eu aucun rapport d'anaphylaxie au lactose.

L'allergie au lait n'est pas une contre-indication ni une précaution à l'administration des vaccins contenant des résidus de sérum bovin foetal ou de la gélatine.

L'allergie au bœuf n'est pas une contre-indication ni une précaution à l'administration des vaccins contenant des résidus de sérum bovin foetal ou de la gélatine.

Allergie au latex

Généralités

Le latex naturel est un liquide laiteux composé de fines particules de caoutchouc dispersées dans un milieu aqueux, qu'on obtient principalement de l'*Hevea brasiliensis* (arbre à caoutchouc). La phase aqueuse contient aussi des substances naturelles, telles que des protéines végétales, qui seraient la cause des allergies au latex.

Le latex synthétique, quant à lui, ne contient aucune substance naturelle et, par conséquent, n'entraîne pas d'allergie au latex.

La majorité des allergies au latex naturel se manifestent par une dermatite de contact. Ce type de réaction ne constitue pas une contre-indication de la vaccination.

Les produits biologiques (vaccins et immunoglobulines) ne contiennent pas de latex. Toutefois, les bouchons des fioles ainsi que les pistons et les capuchons des seringues (incluant ceux des vaccins oraux) peuvent en contenir.

De très rares cas d'anaphylaxie ont été rapportés à la suite de l'utilisation de matériel injectable contenant du latex. L'anaphylaxie au latex est une contre-indication lorsque le matériel d'injection (incluant les gants) est à base de latex naturel et que le produit biologique est fourni dans un contenant comprenant du latex naturel, à moins que les bénéfices de la vaccination ne soient nettement supérieurs au risque anticipé.

Particularités

Certaines personnes sont plus à risque de développer une anaphylaxie en raison de leur exposition fréquente et répétée au latex naturel. Par exemple, certaines personnes atteintes de myélopathie (notamment, les enfants atteints de spina-bifida), qui doivent effectuer des cathétérismes vésicaux répétés. Pour ces personnes, il est recommandé d'éviter l'exposition au latex naturel sous toutes ses formes, même en l'absence d'antécédents allergiques. Ainsi, on privilégiera le produit immunisant sans latex, lorsqu'il est disponible.

Mise en garde

Le PIQ ne fait pas mention de la présence ou de l'absence de latex naturel dans la section *Composition* des produits. Lorsqu'une personne rapporte une anaphylaxie au latex naturel au questionnaire préimmunisation, il est recommandé de vérifier dans la monographie si le contenant du produit en contient. Si l'information ne s'y trouve pas, le fabricant pourra être contacté.

1.2.2.2 Troubles de la coagulation

Les personnes atteintes de troubles de la coagulation, de thrombocytopénie grave, ou sous anticoagulation, peuvent développer des hématomes au point d'une injection.

Chez les personnes recevant des facteurs de remplacement, le risque de saignement peut être considérablement réduit si on les vaccine peu de temps après la thérapie.

Lors de l'administration d'un vaccin, on doit respecter les précautions suivantes :

- Utiliser une aiguille de calibre 23 ou de calibre plus fin.
- Appliquer une pression ferme au point d'injection pendant au moins 2 minutes sans frotter.

Lorsque la voie intramusculaire est la voie recommandée (par exemple : vaccin contre l'hépatite A ou B), elle doit être utilisée même si les fabricants suggèrent la voie sous-cutanée pour les personnes souffrant de troubles de la coagulation. Comme la voie sous-cutanée peut être moins immunogène, il est préférable d'utiliser la voie intramusculaire, en prenant les précautions décrites ci-dessus.

1.2.2.3 Immunosuppression

L'immunosuppression est la réduction ou l'abolition des réactions immunitaires d'un organisme contre un antigène. Les termes *immunosuppression* et *immunodépression* sont souvent employés indistinctement. L'immunosuppression importante peut être causée par :

- Une déficience immunitaire congénitale comme le syndrome de DiGeorge, l'agammaglobulinémie, l'hypogammaglobulinémie ou la dysgammaglobulinémie.
- Une leucémie, un lymphome, un myélome multiple ou un cancer non hématologique. Ces personnes peuvent devenir immunosupprimées soit par leur maladie ou par le traitement par chimiothérapie ou radiothérapie.

- Des agents immunosuppresseurs, tels que les corticostéroïdes, les agents biologiques ou les immunomodulateurs (voir la section *Thérapies immunosuppressives*).
- Les déficits immunitaires acquis tels l'infection par le VIH/sida.

L'importance de l'immunosuppression doit être évaluée sur une base individuelle (clinique ou laboratoire), par le médecin traitant.

Principes généraux

La vaccination d'une personne immunosupprimée devra respecter certains principes généraux :

- Maximiser les bénéfices de la vaccination tout en minimisant les risques potentiels qu'elle comporte.
- Ne pas présumer que la personne est protégée au regard d'une maladie donnée, même avec une histoire antérieure d'infection ou de vaccination, par exemple la rougeole.
- Vacciner la personne lorsque sa réponse immunitaire est maximale, par exemple :
 - avant la détérioration prévisible d'une situation irréversible;
 - après l'état d'immunosuppression, si cet état est temporaire.
- S'assurer que les contacts familiaux de tout âge aient une immunisation à jour.
- Éviter les vaccins vivants autant que possible, à moins que :
 - des données ne soutiennent leur utilisation;
 - le risque de la maladie ne dépasse grandement le risque lié à la vaccination.
- S'attendre à une moins bonne réponse immunitaire lorsque des vaccins inactivés sont administrés. Le calendrier de certains vaccins (ex. : HB, rage) est modifié.
- Vérifier fréquemment le statut immunitaire, pouvant inclure la recherche sérologique des anticorps (si disponible), et administrer des doses de rappel au besoin.
- Utiliser l'immunisation passive (immunoglobulines) lorsqu'un bénéfice en est attendu.

Thérapies immunosuppressives

Les traitements immunosuppresseurs de longue durée sont utilisés pour les greffes d'organes, les cancers, les greffes de cellules souches hématopoïétiques (voir la section suivante) et pour un grand nombre de maladies chroniques inflammatoires ou auto-immunes (par exemple : lupus érythémateux disséminé, maladie de Crohn, polyarthrite rhumatoïde). La vaccination dans ce contexte doit prendre en considération les éléments suivants : la réponse à la vaccination durant la thérapie immunosuppressive et le risque d'exacerbation de la maladie. Plusieurs études ont démontré la sécurité de divers vaccins (influenza, pneumocoque, tétanos, Hib) chez des personnes atteintes de maladies rhumatologiques. Par exemple, il ne semble pas y avoir de lien entre la vaccination et des poussées de lupus érythémateux disséminé.

Depuis quelques années, de nouvelles molécules appelées *agents biologiques* ou *biothérapies*, sont utilisées comme des agents modulateurs de la réponse immunitaire dans le traitement des maladies auto-immunes. Ces agents (ex. : infliximab, étanercept), qui sont

des anticorps monoclonaux ou des protéines de fusion, inhibent différentes cytokines pro-inflammatoires, dont le TNF- α (facteur de nécrose tumorale alpha), certaines interleukines, des lymphocytes B ou T, etc. Les personnes chez qui on utilise ces médicaments présentent souvent des facteurs de risque les exposant aux infections. Les biothérapies augmentent davantage ce risque. À titre d'exemple, le risque d'infection opportuniste, notamment la tuberculose, est augmenté et celui de faire une infection bactérienne grave est doublé dans certains cas.

Il existe souvent un moment propice pour vacciner un patient avant le début d'un traitement immunosuppresseur. Le vaccinateur en profitera pour mettre à jour la vaccination de base et administrer les vaccins additionnels indiqués pour les conditions d'immunosuppression.

Vaccins inactivés

Idéalement, les vaccins inactivés seront administrés au moins 14 jours avant le début du traitement. L'immunogénicité de plusieurs vaccins est moindre lorsque ceux-ci sont administrés durant un traitement immunosuppresseur. Cependant, elle demeure significative. Pendant le traitement, le vaccinateur continuera d'offrir au patient les vaccins indiqués pour les conditions d'immunosuppression (ex. : influenza inactivé, pneumocoque, Hib) afin de le protéger au moment où le risque de développer une infection pouvant être évitée par la vaccination est maximal.

Toutefois, cette vaccination sera répétée au moins 3 mois après la fin du traitement si elle demeure toujours indiquée pour une autre raison que l'immunosuppression. Cet intervalle est basé sur le fait que la réponse immunitaire serait restaurée au moins 3 mois après la fin d'une telle thérapie. Il faut aussi que la maladie sous-jacente soit en rémission ou contrôlée. Si ces intervalles n'ont pu être respectés, le vaccin devrait être redonné.

Chez les personnes qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs cycliques, il est recommandé d'administrer les vaccins inactivés au moment jugé opportun pour induire la meilleure réponse immunitaire possible. L'équipe soignante sera en mesure de fixer ce moment en fonction du traitement. La vaccination ne sera pas offerte aux patients ayant reçu une thérapie anti-cellules B (ex. : rituximab) dans les 6 derniers mois, période au cours de laquelle l'immunogénicité des vaccins est négligeable.

Vaccins vivants atténués

Les vaccins vivants atténués seront administrés au moins 28 jours avant le début du traitement (6 semaines dans le cas du vaccin contre la varicelle). Ces produits sont généralement contre-indiqués durant la période d'immunosuppression. Leur administration pourra être envisagée après un intervalle d'au moins 3 mois après l'arrêt de la thérapie immunosuppressive. Cependant, cette vaccination devra se faire après consultation du médecin responsable de la chimiothérapie ou du traitement immunosuppresseur afin que soit évaluée toute immunosuppression résiduelle qui exigerait un délai de plus de 3 mois entre la fin du traitement et la vaccination.

Personnes recevant des agents de rémission de l'arthrite et/ou des agents biologiques

La vaccination contre l'influenza (vaccin inactivé) et le pneumocoque devrait idéalement être offerte avant le début de ces thérapies. La vaccination contre l'hépatite B et les VPH est également recommandée lorsqu'elle est indiquée (voir la section 10.4). Ces vaccins doivent être offerts même si la thérapie est commencée. Les manifestations cliniques qui surviennent après l'administration des vaccins inactivés sont similaires à celles qui surviennent dans la population générale.

Les vaccins vivants atténués sont contre-indiqués chez les personnes sous traitement immunosuppresseur. Toutefois, étant donné l'incidence très élevée du zona dans les populations susceptibles de recevoir des médicaments immunosuppresseurs (ex. : arthrite rhumatoïde), le CIQ recommande d'offrir le vaccin contre le zona aux personnes âgées de 50 ans et plus traitées avec certains agents de rémission classiques immunosuppresseurs (ex. : méthotrexate $\leq 0,4$ mg/kg/semaine, azathioprine $\leq 3,0$ mg/kg/jour, mercaptopurine $\leq 1,5$ mg/kg/jour), avec certains autres agents de rémission classiques (sulfasalazine, hydroxychloroquine) ou avec des agents biologiques. Idéalement, le vaccin sera administré avant le début du traitement, mais le vaccin doit aussi être offert chez les patients déjà sous traitement.

La vaccination avec un vaccin vivant atténué représente un risque théorique chez le nourrisson qui a été exposé aux agents biologiques (ex. : infliximab, étanercept) pendant la grossesse. Par prudence, les vaccins BCG et rotavirus ne devraient pas être administrés à ces enfants dans les 6 premiers mois de vie, à moins qu'une évaluation médicale le permette. On ne craint pas d'interférence avec les vaccins inactivés chez ces enfants.

Les experts en biothérapies recommandent d'effectuer un TCT et une radiographie pulmonaire avant le début d'un traitement aux agents biologiques.

Personnes sous corticothérapie

Une personne peut être immunosupprimée à cause d'un traitement avec des corticostéroïdes, dépendamment de la dose, de la voie d'administration et de la durée du traitement.

De façon générale, une corticothérapie est considérée comme immunosuppressive et les vaccins vivants atténués seront contre-indiqués lorsque les conditions suivantes sont réunies :

- La corticothérapie est administrée par voie orale (systémique).
- La durée est de ≥ 2 semaines.
- La dose est de > 20 mg prednisone par jour (ou équivalent). Au besoin, se référer plus loin au tableau d'équivalence.

On attendra au moins 4 semaines après la cessation de la corticothérapie immunosuppressive pour administrer un vaccin vivant atténué.

Les corticothérapies suivantes n'entraînent pas une immunosuppression significative, et les personnes qui font l'objet de l'une de ces corticothérapies peuvent recevoir un vaccin vivant atténué :

- Corticothérapie systémique à court terme (< 2 semaines).
- Corticothérapie prescrite chaque jour ou prescrite tous les 2 jours, en dose faible ou modérée (< 2 mg/kg/jour de prednisone ou un maximum de 20 mg/jour). Au besoin, se référer plus loin au tableau d'équivalence.
- Corticothérapie à doses physiologiques dans un but de remplacement et de maintien chez une personne qui n'a pas d'immunodéficience sous-jacente.
- Corticothérapie topique (nasale, bronchique, oculaire ou cutanée) ou infiltrations intra-articulaires ou tendineuses.

Tableau d'équivalence des glucocorticoïdes les plus couramment utilisés

Médicament	Dose anti-inflammatoire équivalente (mg)
Prednisone	20
Cortisone	100
Hydrocortisone	80
Méthylprednisolone	16
Prednisolone	20
Dexaméthasone	3

Adapté d'ASSOCIATION DES PHARMACIENS DU CANADA, *CPS 2010 : Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, p. 700-701.

Par exemple, une dose de 40 mg d'hydrocortisone orale pour une insuffisance surrénalienne est équivalente à 10 mg de prednisone.

Greffes

Plusieurs facteurs peuvent influencer le statut immunitaire d'une personne greffée : l'immunité du donneur, le type de greffe, le temps qui s'est écoulé depuis l'intervention, la thérapie immunosuppressive et le rejet. Ainsi, les pratiques au regard de l'immunisation varient beaucoup d'un centre où l'on pratique des greffes à un autre. Le calendrier de vaccination sera fixé ou évalué par l'équipe soignante.

De façon générale, il est recommandé de mettre à jour la vaccination (sauf pour les vaccins vivants si la personne est immunosupprimée) de 10 à 14 jours au moins avant l'intervention. Le vaccin contre le zona pourrait être administré au moins 28 jours avant la greffe. Dans le cas d'une greffe allogénique (donneur différent du receveur), idéalement, le donneur devrait également mettre son immunisation à jour avant l'intervention (vaccins inactivés).

Une greffe de cellules souches hématopoïétiques entraîne souvent une perte de l'immunité existante. De 3 à 12 mois après la greffe médullaire, une nouvelle primovaccination contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la poliomyélite, les infections à Hib, les infections à méningocoque, les infections à pneumocoque et l'hépatite B devrait être offerte. Le vaccin

inactivé contre la grippe devrait être administré avant la saison grippale, au moins 6 mois après la greffe. Le vaccin RRO peut être administré 2 ans après la greffe, à moins qu'une thérapie immunosuppressive ne soit en cours. Le vaccin contre la varicelle peut être envisagé si la reconstitution immunitaire de la personne greffée est considérée comme suffisante, ce qui survient généralement 24 mois après la greffe. Le vaccin BCG est en tout temps contre-indiqué. Lorsque les tests sérologiques sont disponibles et que le seuil de protection contre la maladie est connu, il est recommandé de vérifier la réponse immunitaire aux vaccins administrés.

La vaccination contre l'hépatite B est aussi recommandée chez les personnes qui subissent une transplantation d'organe solide.

Infection par le VIH

La vaccination d'une personne infectée par le VIH au début de l'évolution de cette maladie n'est pas contre-indiquée. Les vaccins inactivés peuvent être utilisés en tout temps. L'utilisation des vaccins vivants atténués (ex. : celui contre la rougeole) peut devenir problématique à des stades plus avancés de la maladie. Les risques associés à l'administration de vaccins vivants doivent être évalués au préalable en fonction des bénéfices escomptés.

On doit compléter la vaccination de base des enfants en y ajoutant la vaccination contre la grippe et contre le pneumocoque au moyen du vaccin polysaccharidique 23-valent. L'administration du vaccin contre la varicelle doit être évaluée en fonction du déficit immunitaire (voir la section 10.2.2).

Les immunoglobulines peuvent être recommandées après l'exposition à des virus sauvages, comme la rougeole et la varicelle, selon le niveau d'immunosuppression et le statut immunitaire (voir les sections 11.1 et 11.5).

Enfin, quelques études décrivent une augmentation transitoire de la charge virale (VIH) après l'administration de certains vaccins, sans démontrer de conséquence sur l'issue de la maladie. Il est probable que cette augmentation soit encore plus importante après la maladie contre laquelle on vaccine. Lorsqu'un vaccin est indiqué, il devrait être administré.

Utilisateurs de drogues dures

On considère d'emblée que les utilisateurs actuels et réguliers de drogues dures (par inhalation ou par injection) avec une détérioration de leur état de santé ou des conditions de vie précaires sont à risque de certaines infections ou répondent moins bien à certains vaccins. Ainsi, ces personnes devraient recevoir une posologie plus élevée contre l'hépatite B (voir les sections 10.4.2 et 10.4.3) et être vaccinées contre l'hépatite A et le pneumocoque.

Immunodéficience congénitale

Ce groupe d'affections diverses inclut les anomalies dans la production des anticorps (ex. : agammaglobulinémie, déficit en isotypes et en sous-classes d'IgG ainsi que syndrome d'hyper-IgM), les déficits en complément, des anomalies concernant au moins un aspect de l'immunité à médiation cellulaire et des déficits combinés.

Les personnes ayant des déficits en anticorps et en complément sont anormalement réceptives aux entérovirus (ex. : poliovirus, virus coxsackies et échovirus) ainsi qu'aux bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Hæmophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). Outre l'immunisation de base, ces personnes devraient recevoir les vaccins contre ces bactéries, le vaccin conjugué contre le pneumocoque devant être administré, dans la mesure du possible, avant le vaccin polysaccharidique.

Les personnes qui ont des déficits combinés ou un déficit en lymphocytes T sont particulièrement réceptives aux pathogènes intracellulaires (en pratique, tous les virus et quelques bactéries, champignons et parasites).

Les vaccins inactivés devraient être administrés en dépit de la réponse immunitaire faible ou nulle d'un grand nombre de ces personnes. Les vaccins vivants ne sont généralement pas recommandés, bien que certaines données cliniques limitées indiquent que le vaccin contre la varicelle et le RRO peuvent être administrés sans risque indu à bon nombre de personnes ayant des déficits purs en anticorps, si elles ne reçoivent pas de traitement régulier de remplacement par des immunoglobulines, qui pourrait compromettre l'efficacité de ces vaccins.

Les personnes atteintes d'une déficience isolée en IgA peuvent développer des anticorps contre les IgA contenues dans les immunoglobulines et avoir ultérieurement une réaction anaphylactique après l'administration de dérivés sanguins contenant des IgA. En général, ces produits ne devraient pas être administrés aux personnes dont la déficience est connue. Toutefois, ils pourraient l'être après une évaluation médicale si celle-ci démontre que les bénéfices attendus dépassent les risques.

1.2.2.4 Maladies chroniques

Généralités

Les personnes souffrant de maladies chroniques ne sont pas plus exposées aux maladies évitables par la vaccination, mais risquent, si elles les contractent, de présenter une morbidité et une mortalité plus élevées. La mise à jour de la vaccination de base est recommandée, de même que les vaccins contre la grippe et le pneumocoque (voir le tableau de la section 9.8 pour connaître les autres vaccins recommandés selon la condition médicale).

Particularités

Le calendrier du vaccin contre le pneumocoque administré aux nourrissons atteints de certaines conditions ou maladies chroniques devrait comprendre 4 doses (voir la section 10.3.3).

Les personnes souffrant de maladies hépatiques chroniques devraient recevoir les vaccins contre l'hépatite A et l'hépatite B, car elles risquent de développer une hépatite fulminante si elles contractent ces infections. Chez ces personnes, la réponse immunitaire suivant la vaccination peut être sous-optimale ou le niveau d'anticorps peut chuter plus rapidement.

Les personnes souffrant d'une maladie rénale chronique ou soumises à une dialyse de façon chronique devraient bénéficier, outre de la mise à jour de leur vaccination de base, d'une protection contre l'hépatite B, la grippe et les infections pneumococciques. Certaines données semblent indiquer que la réponse au vaccin contre l'hépatite B est faible chez les patients dialysés et que les titres d'anticorps peuvent décliner rapidement, voir la section 10.4.2 pour connaître la posologie, ainsi que les indications de sérologie en postvaccination et des doses de rappel pour cette clientèle.

Le vaccin contre la varicelle devrait être administré aux candidats d'une transplantation qui sont réceptifs avant la chirurgie, car la varicelle est une importante cause de morbidité et de mortalité chez ces personnes; toutefois, le vaccin est contre-indiqué si elles sont déjà atteintes d'une immunosuppression importante avant la transplantation.

1.2.2.5 Asplénie anatomique ou fonctionnelle

La rate occupe une fonction essentielle dans les mécanismes de défense de l'organisme contre les infections. Elle filtre les complexes antigène-anticorps ainsi que les bactéries. Elle joue aussi un rôle dans l'éradication des bactéries mal opsonisées de la circulation. De plus, elle représente un foyer considérable de production d'IgM, de présentation d'antigènes aux lymphocytes T et de différenciation des cellules mémoire B.

L'asplénie peut être congénitale, chirurgicale ou fonctionnelle. L'incidence de la mortalité à la suite d'une septicémie est 50 fois plus élevée chez les enfants ayant subi une splénectomie après un traumatisme et environ 350 fois plus élevée chez ceux souffrant d'hémoglobinopathie (asplénie fonctionnelle) que chez les enfants en bonne santé.

Ces personnes courent particulièrement le risque de contracter des infections invasives causées par des bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) et devraient être vaccinées contre celles-ci. Le vaccin conjugué contre le pneumocoque devrait, dans la mesure du possible, être administré avant le vaccin polysaccharidique. Ces personnes devraient également bénéficier de la vaccination annuelle contre la grippe.

Les patients aspléniques peuvent recevoir les vaccins inactivés ainsi que les vaccins vivants atténués.

Les maladies les plus fréquentes pouvant entraîner une asplénie fonctionnelle sont : l'anémie falciforme, la thalassémie majeure, la sphérocytose, le lupus érythémateux disséminé, la thrombocythémie essentielle (excès de plaquettes), la maladie cœliaque (appelée aussi *entéropathie au gluten*), les entéropathies inflammatoires et la greffe de cellules hématopoïétiques.

Lorsqu'il s'agit d'une splénectomie élective, la vaccination devrait être terminée, si possible, de 10 à 14 jours au moins avant la chirurgie. Dans le cas d'une splénectomie d'urgence, on vaccine la personne avant son congé de l'hôpital, et ce, dès que sa condition est considérée comme assez stable pour la vaccination.

1.2.2.6 Maladie neurologique

Pour les besoins de la vaccination, on peut répartir les personnes souffrant de troubles neurologiques en 2 catégories : celles qui souffrent de troubles neurologiques préexistants et celles chez qui les symptômes d'une nouvelle affection sont apparus après l'immunisation.

Troubles neurologiques préexistants

Les troubles neurologiques dont l'apparition précède l'immunisation ne sont pas des contre-indications de l'immunisation subséquente. Les personnes atteintes de ces troubles courent un risque accru de morbidité et de mortalité associées à des infections évitables par la vaccination. Par conséquent, elles devraient recevoir sans tarder tous les vaccins recommandés.

Troubles neurologiques survenant après la vaccination

Les troubles neurologiques survenant après la vaccination ne sont généralement pas des contre-indications de l'immunisation subséquente. Une association temporelle ne suffit pas à prouver que le vaccin a causé les événements neurologiques. Les enfants qui présentent des épisodes d'hypotonie-hyporéactivité, des convulsions fébriles ou non fébriles ou des épisodes de pleurs persistants après avoir reçu le vaccin acellulaire contre la coqueluche ou un autre vaccin peuvent recevoir la ou les prochaines doses sans tarder, car ces événements ne sont pas associés à des problèmes durables et ne sont pas des contre-indications de la poursuite de la vaccination.

La névrite brachiale est une manifestation clinique survenant très rarement après l'administration d'un vaccin comprenant le composant tétanique. Malgré l'évidence de cette association, il n'est pas contre-indiqué d'administrer des doses subséquentes de ce vaccin, la névrite brachiale étant généralement réversible.

Syndrome de Guillain et Barré (SGB)

Un lien causal entre l'administration d'un vaccin inactivé contre la grippe et la survenue du SGB ne peut être établi avec certitude. Certaines études indiquent un risque de l'ordre de 1 cas par million de doses dans les 6 semaines après l'administration du vaccin saisonnier chez des adultes. En 2012, l'IOM concluait cependant que les données étaient insuffisantes pour accepter ou rejeter l'existence d'une relation causale entre le vaccin inactivé contre la grippe saisonnière et le SGB.

Il serait prudent pour l'instant d'éviter de redonner ce vaccin aux enfants et aux adultes qui ont développé un SGB dans les 6 semaines suivant une vaccination contre la grippe. Si le SGB apparaît après cet intervalle ou si l'on a découvert une autre cause (ex. : une infection à *Campylobacter jejuni*), une dose subséquente du vaccin peut être administrée.

Historiquement, un lien causal a été établi entre le vaccin pandémique « Swine » utilisé en 1976 et la survenue du SGB chez l'adulte. À la suite de l'administration de vaccins pandémiques inactivés A/H1N1 en 2009, des études réalisées au Québec (vaccins avec adjuvant AS03) et aux États-Unis (vaccins sans adjuvant) et récemment publiées ont mis en évidence un risque de l'ordre de 1 à 2 cas par million de doses chez les adultes, mais pas chez les enfants.

Le SGB a déjà été associé au composant tétanique. Les études au cours desquelles ont été révisés des cas de SGB chez des adultes et des enfants permettent de conclure que si une telle association existe, elle est exceptionnelle. La décision de donner des doses additionnelles de vaccin contenant le composant tétanique à des personnes qui ont développé un SGB dans les 6 semaines suivant une dose antérieure doit être basée sur l'évaluation des bénéfices de la poursuite de la vaccination et du risque naturel de récurrence d'un SGB. Par exemple, il est justifié de compléter la primovaccination chez l'enfant.

Autres troubles neurologiques

L'Institute of Medicine a rejeté toute association causale entre les vaccins et les troubles neurologiques suivants :

- Les vaccins RRO et ceux contenant du thimérosal et les troubles du spectre autistique chez l'enfant.
- Le vaccin contre la grippe et les troubles neurologiques démyélinisants chez les enfants âgés de 6 à 23 mois (groupe d'âge étudié).
- Les vaccins contre l'hépatite B ou l'influenza et les épisodes ou les rechutes de sclérose en plaques chez l'adulte.

1.2.2.7 Grossesse

Vaccins vivants atténués

Généralités

L'administration d'un vaccin vivant atténué à un individu réceptif est généralement suivie d'une répllication de la souche vaccinale et d'une légère virémie.

En général, les vaccins vivants atténués ne doivent pas être administrés à la femme enceinte, à cause d'un risque théorique pour le fœtus.

Cependant, le vaccin contre la fièvre jaune (antiamaril) pourrait être administré à la femme enceinte dans une situation donnée si les risques de la maladie sont plus élevés que les risques théoriques du vaccin pour le fœtus.

Les vaccins vivants peuvent être administrés aux personnes de l'entourage d'une femme enceinte, incluant ses autres enfants, sans risque pour le fœtus.

Particularités

Vaccination contre la rubéole

La vérification du statut vaccinal à l'égard de la rubéole devrait se faire chez les femmes en âge de procréer, en vue de les vacciner, si elles sont réceptives, avant une grossesse éventuelle.

Par ailleurs, le suivi de plusieurs centaines de cas de vaccination accidentelle contre la rubéole en cours de grossesse a démontré que le virus pouvait traverser la barrière placentaire et infecter le fœtus, mais aucun cas de rubéole congénitale n'a été constaté. Comme il est impossible d'exclure toute possibilité d'un risque tératogène très minime, une certaine prudence s'impose.

Avant d'administrer ce vaccin à une femme, il faut lui demander si elle est enceinte et ne pas la vacciner en cas de réponse affirmative. Il n'y a cependant pas lieu de prescrire un test de grossesse ou de différer la vaccination si elle répond ne pas savoir si elle est enceinte. Toute femme en âge de procréer doit être informée de la possibilité théorique d'un effet tératogène et être avisée qu'elle doit éviter de devenir enceinte dans le mois suivant l'administration du vaccin. Cependant, la vaccination d'une femme enceinte ou d'une femme qui l'est devenue dans le mois suivant la vaccination ne justifie pas d'envisager une interruption de grossesse.

Vaccination contre la varicelle

Il faut vérifier l'immunité à l'égard de la varicelle chez les femmes en âge de procréer et recommander la vaccination aux femmes réceptives qui ne sont pas enceintes. Le vaccin contre la varicelle ne devrait pas être donné durant la grossesse. Il convient de vacciner contre la varicelle les femmes réceptives qui viennent d'accoucher. Chez les femmes qui reçoivent des immunoglobulines anti-Rho (D) après l'accouchement, on devrait attendre 2 mois avant d'administrer le vaccin contre la varicelle. Ces intervalles devraient être respectés en raison du risque théorique d'interférence immunitaire.

Des données américaines recueillies entre 1995 et 2007 auprès de 628 femmes vaccinées contre la varicelle par inadvertance durant leur grossesse n'indiquent pas que ce vaccin pose un risque accru de malformations congénitales pour le fœtus. Par mesure de prudence, il faut demander aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse au cours du mois suivant la vaccination. Cependant, la vaccination d'une femme enceinte ou d'une femme qui l'est devenue dans le mois suivant la vaccination ne justifie pas une interruption de grossesse. De rares cas de transmission du virus vaccinal à l'entourage des personnes vaccinées présentant une éruption varicelliforme ont été documentés; ce très faible risque ne justifie pas le report de la vaccination chez les enfants d'une femme enceinte.

Vaccins inactivés

Il n'y a pas de données qui indiquent un risque pour le fœtus ou l'issue de la grossesse si la femme enceinte reçoit ces vaccins. Elle peut donc, tout au long de la grossesse, recevoir un vaccin inactivé.

L'administration de vaccins durant la grossesse ne semble pas entraîner un risque accru de réactions indésirables. Les réactions aux vaccins administrés aux femmes enceintes se limitent habituellement à des réactions locales, et aucune augmentation des réactions d'anaphylaxie ou d'issue défavorable de la grossesse n'a été observée.

1.2.2.8 Allaitement

Généralement, l'allaitement n'entrave pas l'immunisation, et l'enfant allaité doit être vacciné selon le calendrier habituel. La mère peut allaiter son enfant qui va recevoir ou qui vient de recevoir un vaccin vivant sans altérer la réponse au vaccin. De même, la mère qui allaite peut être vaccinée en toute sécurité. Même si le virus vaccinal de la rubéole peut être excrété dans le lait maternel, il n'infecte généralement pas le nourrisson. Si une telle infection survenait, elle est bénigne, car elle est atténuée et ne se transmet pas.

Le virus du vaccin de la fièvre jaune peut être transmis de façon exceptionnelle par allaitement maternel. Il est indiqué de vacciner une femme allaitante si le risque d'infection est élevé et si le voyage ne peut être remis; voir la section 10.6.4, *Vaccin contre la fièvre jaune*.

1.2.2.9 Prématurés ou bébés de petit poids à la naissance

Les prématurés cliniquement stables et les bébés de petit poids à la naissance devraient recevoir leur primovaccination selon les âges, intervalles et posologies recommandés, peu importe leur degré de prématurité ou leur poids à la naissance. La réponse immunitaire varie en fonction de l'âge après la naissance, et non de l'âge gestationnel.

Selon le niveau de prématurité, le calendrier de vaccination contre le pneumocoque pourrait comporter 4 doses de vaccin conjugué (voir la section 10.3.3). La réponse au vaccin contre l'hépatite B peut être sous-optimale chez les bébés de moins de 2 000 g à la naissance. Néanmoins, la vaccination d'un nouveau-né de mère porteuse de l'hépatite B doit se faire immédiatement après la naissance selon le protocole (vaccin et immunoglobulines, voir les sections spécifiques 10.4.2 et 11.2). Dans les autres circonstances, il est généralement recommandé de reporter la vaccination contre l'hépatite B jusqu'à l'âge de 2 mois, quel que soit le poids de l'enfant à cet âge.

1.2.3 Immunisation des adultes

La prévention des maladies évitables par la vaccination doit se poursuivre tout au long de la vie. Il existe un certain nombre de vaccins que doivent recevoir tous les adultes (voir le chapitre 9, *Calendriers d'immunisation*). L'administration d'autres vaccins doit par ailleurs être adaptée, dans chaque cas, au risque inhérent au travail, aux voyages à l'étranger, aux maladies sous-jacentes, au mode de vie et à l'âge. Les études de couverture vaccinale montrent que celle-ci est généralement sous-optimale chez les adultes québécois. Plusieurs raisons expliquent ce fait, notamment l'absence de recommandations de la part des professionnels de la santé, une mauvaise information sur les risques du vaccin par rapport aux bénéfices liés à la prévention de la maladie, l'absence de programmes coordonnés d'immunisation des adultes et des occasions manquées lors de consultations à la clinique, à l'hôpital ou au centre local de services communautaires. Les professionnels

de la santé devraient évaluer régulièrement le statut vaccinal des personnes dont ils ont soin et les informer sur les vaccins à recevoir.

1.2.4 Immunisation des travailleurs de la santé

Ces personnes sont à risque d'être exposées à des micro-organismes circulant dans les établissements de santé ou parmi leur clientèle. Elles sont également à risque de les transmettre d'une personne à l'autre. Le risque de transmission d'infection est variable selon les tâches effectuées, le degré de contact avec les usagers et le mode de transmission des agents infectieux. C'est pourquoi leur statut vaccinal doit être vérifié et maintenu à jour régulièrement. Pour plus d'information, voir le document *Immunisation des travailleurs de la santé, des stagiaires et de leurs professeurs* à l'adresse suivante : publications.msss.gouv.qc.ca/msss/document-000254.

Dans le contexte du programme de vaccination contre la grippe, un travailleur de la santé est défini de la façon suivante : toute personne qui donne des soins de santé ou qui travaille dans une installation de santé qui fournit des soins à des patients, par exemple médecin, infirmière, ambulancier, pharmacien, professionnel dentaire, étudiant en soins infirmiers ou en médecine, technicien de laboratoire, bénévole, travailleur de soutien ou de l'administration d'une installation (liste non exhaustive). Le terme inclut les stagiaires de la santé et leurs professeurs. En plus des travailleurs mentionnés précédemment, ce terme regroupe aussi les premiers répondants qui donnent des soins et les personnes qui donnent des soins de santé dans les cliniques médicales ou dentaires, les cabinets de médecins et les pharmacies communautaires.

1.2.5 Immunisation des voyageurs

Les consultations en vue d'un voyage offrent une bonne occasion de vérifier le statut vaccinal des nourrissons, des enfants, des adolescents, des adultes et des personnes âgées. Les voyageurs non immunisés ou partiellement immunisés devraient se faire vacciner conformément aux recommandations du PIQ et du *Guide d'intervention santé-voyage* de l'INSPQ : www.inspq.qc.ca/sante-voyage/guide. Les immunisations destinées aux voyageurs peuvent être réparties en 3 grandes catégories : celles faisant partie du Programme québécois d'immunisation, celles exigées par le Règlement sanitaire international et celles recommandées pour préserver la santé durant les séjours à l'étranger.

Il n'existe pas de calendrier unique pour l'administration de produits immunisants aux voyageurs. Ce calendrier doit être personnalisé en fonction de l'âge, des antécédents vaccinaux, des problèmes de santé existants du voyageur, des pays visités, de la durée et de la nature du voyage (ex. : séjour dans des hôtels en ville ou dans des régions rurales éloignées), des obligations réglementaires pour l'entrée dans les pays visités et du délai avant le départ.

La plupart des produits immunisants peuvent être administrés simultanément à des sites différents. Les questions relatives à chacun des vaccins et à leur compatibilité potentielle avec d'autres vaccins ou antimicrobiens, notamment les antipaludéens, sont traitées dans la section des vaccins pour les voyageurs.

Il y a lieu pour le voyageur de consulter un professionnel de la santé ou une clinique santé-voyage idéalement 2 ou 3 mois avant le départ afin d'avoir suffisamment de temps pour terminer les calendriers de vaccination recommandés. Même si un voyageur doit partir dans un court délai, une consultation avant le voyage lui sera bénéfique.

1.2.6 Lignes directrices relatives à l'immunisation

Les lignes directrices suivantes sont adaptées des [lignes directrices nationales relatives à l'immunisation](#), publiées dans le *Guide canadien d'immunisation*, 2012 :

- Les services de vaccination devraient être facilement accessibles, tant sur le plan géographique que sur les plans organisationnel et temporel.
- Les vaccinateurs devraient profiter de toutes les consultations cliniques pour s'enquérir du statut vaccinal des personnes et, au besoin, les vacciner. En ce sens, ils devraient donner aux personnes l'information pertinente sur les vaccins recommandés, qu'ils fassent partie ou non des programmes soutenus financièrement par le ministère de la Santé et des Services sociaux.
- Les vaccinateurs devraient informer les personnes en termes clairs des risques et des avantages du vaccin qui sera administré.
- Les vaccinateurs ne devraient reporter ou refuser la vaccination qu'en présence de contre-indications réelles.
- Les vaccinateurs devraient administrer toutes les doses vaccinales auxquelles la personne est admissible à chaque consultation.
- Les vaccinateurs devraient consigner toutes les données sur la vaccination de façon exacte et complète. Ils devraient tenir à jour un résumé facilement accessible du dossier d'immunisation afin de favoriser l'atteinte d'une couverture vaccinale adéquate selon l'âge.
- Les vaccinateurs devraient signaler de façon rapide et exhaustive les manifestations cliniques graves ou inhabituelles pouvant être liées à la vaccination ainsi que tous les cas de maladie pouvant être prévenus par un vaccin et étant à déclaration obligatoire, conformément aux exigences de la Loi sur la santé publique.
- Les vaccinateurs devraient divulguer une erreur d'immunisation selon leur code de déontologie ou selon les dispositions en place dans leur établissement.
- Les vaccinateurs devraient suivre les règles de normes et pratiques de gestion des vaccins.
- Les vaccinateurs devraient conserver le PIQ à jour et le rendre facilement accessible partout où des vaccins sont administrés.
- Les vaccinateurs devraient être formés adéquatement et se tenir constamment au courant des recommandations récentes en matière d'immunisation.
- Les vaccinateurs devraient utiliser un système de relance et de suivi.
- Les vaccinateurs devraient participer à l'évaluation de la couverture vaccinale.
- Les vaccinateurs devraient s'assurer que leur propre immunisation est à jour.