

Guide pour l'immunisation en post-exposition Vaccination et immunoglobulines

Collection
Avis et Rapports

Guide pour l'immunisation en post-exposition Vaccination et immunoglobulines

La prévention en post-exposition à certains agents infectieux peut reposer sur l'immunisation active, la vaccination, ou passive, les immunoglobulines. La vaccination et/ou l'administration d'immunoglobulines, spécifiques ou polyvalentes, peuvent être utilisées à visée individuelle, pour réduire le risque d'infection ou en limiter les conséquences, ou à visée collective, pour limiter la diffusion de l'agent infectieux.

Actuellement, les modalités de ces pratiques en post-exposition apparaissent au cas par cas dans différents types de documents. En dehors des situations classiques comme le tétanos après une plaie, le virus de l'hépatite B chez les nouveau-nés de mère chroniquement infectée, ou encore la rage. Ce mode de prévention est parfois mal connu des professionnels de santé et sous-utilisé.

L'objectif de ce guide est de faire le point sur les données disponibles et colliger les recommandations françaises et internationales disponibles concernant l'efficacité de la vaccination et/ou des immunoglobulines après exposition identifiée à un agent infectieux. Il propose une conduite à tenir pour l'immunisation en post-exposition à un risque infectieux.

L'utilisation des anti-infectieux, antibiotiques ou antiviraux, administrés à titre préventif ou préemptif, n'est pas abordée dans ce guide.

Immunisation post-exposition

Vaccination et immunoglobulines

Rapport

19 février 2016

Ce rapport a été adopté par la Commission spécialisée Maladies transmissibles après avis du Comité technique des vaccinations le 19 février 2016.

SOMMAIRE

MANDAT	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
Objectifs de ce « guide »	7
Introduction	7
1 - Coqueluche	8
1.1 - Epidémiologie de la maladie	8
1.2 - Stratégie de vaccination contre la coqueluche en France	8
1.3 - En post-exposition	9
2 - Hépatite A	10
2.1 - Epidémiologie	10
2.2 - Moyens de prévention disponibles aujourd'hui en France	11
3 - Hépatite B	17
3.1 - Transmission du virus de l'hépatite B (VHB)	17
3.2 - Situations à risque	17
3.3 - Les moyens de prévention	18
3.4 - Données d'efficacité, modalités d'administration	20
4 - Infections invasives à méningocoque	26
4.1 - Généralités sur la transmission du méningocoque	26
4.2 - Quel est le type de contact à risque ?	26
4.3 - Les sujets contacts d'un cas d'IIM ont-ils un risque post exposition plus élevé aux IIM que la population générale (cas secondaires) ?	26
4.4 - Quels sont les objectifs de la prophylaxie ?	27
4.5 - Une prophylaxie est-elle capable de réduire le risque d'attaque d'IIM chez les sujets contacts ?	27
5 - Rage	31
5.1 - Situation épidémiologique	31
5.2 - Modalités de transmission	31
5.3 - Clinique	32
5.4 - Les vaccins antirabiques	32
5.5 - Les immunoglobulines antirabiques	33
5.6 - Les schémas de prophylaxie post-exposition selon les situations	34
6 - Rougeole, oreillons, rubéole	41
6.1 - La rougeole	41
6.2 - Les oreillons	45
6.3 - La rubéole	47

7 -Tétanos	55
7.1 - Introduction	55
7.2 - Agent causal	55
7.3 - Mode de transmission	55
7.4 - Physiopathologie	55
7.5 - Caractéristiques de la maladie	56
7.6 - Vaccination antitétanique	56
7.7 - Seuil de protection	57
7.8 - Durée de l'immunité	58
7.9 - Les immunoglobulines antitétaniques	58
7.10 - Prophylaxie post-exposition. Conduite à tenir en cas de plaie	58
8 - Varicelle	63
8.1 - Epidémiologie	63
8.2 - Histoire naturelle	63
8.3 - Déterminer le statut immunitaire d'un patient vis à vis du VZV	64
8.4 - Définir un contact à risque de transmission du VZV	65
8.5 - Immunisation passive (immunoglobulines)	65
8.6 - Vaccination	67
8.7 - Tolérance, données de pharmacovigilance	68
8.8 - Propositions de recommandation pour l'immunisation post-exposition	71
GLOSSAIRE	83
TABLE DES MATIÈRES	84

MANDAT



Commission spécialisée «maladies transmissibles» Comité technique des vaccinations

Paris, le 22 avril 2015

Réf. : D/2015/138/DF/CLG/ID

Dossier suivi par :

Dr Corinne Le Goaster

Coordonnatrice de la CSMT

Tél. : 01 40 56 79 54

Mél : corinne.legoaster@sante.gouv.fr

Chère collègue,

Dans un objectif de prévention, certaines vaccinations ou certains traitements par immunoglobulines sont recommandés en post-exposition (IIM, Rage, VHB,...).

Actuellement les modalités de ces pratiques en post-exposition apparaissent au cas par cas dans différents types de document (guides de conduite à tenir, avis, instructions...).

Le HCSP s'est auto saisi en février 2015 sur cette problématique afin que les modalités de vaccination en post-exposition soient mieux connues et mieux utilisées.

Je vous remercie d'organiser et de présider un groupe de travail ayant pour objectif de rassembler dans un document unique toutes les situations dans lesquelles une vaccination post-exposition ou une immunothérapie peut ou doit être envisagée.

Le groupe sera composé des personnes compétentes que vous aurez réunies à cet effet, parmi lesquelles peuvent se trouver des experts extérieurs au HCSP. Le groupe devra désigner un rapporteur (qui peut être le président) dont la tâche sera de collecter les contributions écrites des membres du groupe et d'assurer la rédaction de l'avis. Le suivi des travaux du groupe sera assuré par le Dr Corinne Le Goaster, coordonnatrice de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » au secrétariat général du HCSP.

Le projet de rapport devra me parvenir pour décembre 2015. Après adoption par le CTV, il sera adressé au président de la commission spécialisée « Maladies transmissibles » pour être validé par le HCSP.

Je vous remercie de votre engagement sur ce dossier, et vous prie d'agréer, Chère collègue, l'assurance de ma considération distinguée.

Pr Daniel FLORET
Président du Comité technique des vaccinations

Madame le Pr Odile LAUNAY
GH Cochin-Saint-Vincent de Paul
CIC de vaccinologie
27 rue du faubourg Saint-Jacques
75679 PARIS Cedex 14

GROUPE DE TRAVAIL

Composition

Denise ANTONA, InVS

Sophie BARBOU des COURRIERES, ANSM,

Jean BEYTOUT, HCSP-CTV

Daniel FLORET, HCSP-CTV, président du CTV

Emmanuel GRIMPREL, HCSP-CTV

Thomas HANSLIK, HCSP-CTV

Corinne Le GOASTER, SG-HCSP

Thierry MAY, HCSP-CTV

Odile LAUNAY, HCSP-CTV, vice-présidente du CTV, présidente du groupe de travail

Isabelle MORER, ANSM

Mohamed Kheir TAHA, HCSP-CTV

Ont contribué à ce rapport

Hervé BOURHY, CNR pour la rage, Institut Pasteur

Alexandra MAILLES, InVS

Déclarations publiques d'intérêt

Les membres du groupe de travail ont remis une déclaration publique d'intérêt.

Objectifs de ce « guide »

Dans certaines situations, la prophylaxie par immunisation active (vaccination) et/ou passive (immunoglobulines spécifiques ou polyvalentes) en post-exposition à un agent infectieux a montré son efficacité pour prévenir la survenue d'une maladie infectieuse.

En dehors des situations classiques comme le tétanos après une plaie, le virus de l'hépatite B chez les nouveau-nés de mère chroniquement infectée ou encore la rage, ce mode de prévention est parfois mal connu et sous utilisé.

Ce guide a pour objectifs de regrouper les données actuellement disponibles et de proposer une conduite à tenir pour l'immunisation en post-exposition à un risque infectieux.

Introduction

La prévention en post-exposition à certains agents infectieux peut reposer sur l'immunisation active (vaccination) ou passive (immunoglobulines). La vaccination et/ou l'administration d'immunoglobulines, spécifiques ou polyvalentes, peuvent être utilisées à visée individuelle, pour réduire le risque d'infection ou en limiter ses conséquences, ou à visée collective, pour limiter la diffusion de l'agent infectieux.

Actuellement, les modalités de ces pratiques en post-exposition apparaissent au cas par cas dans différents types de documents (guides de conduite à tenir, avis, instructions...) et ne sont pas toujours bien connues par les professionnels de santé.

L'objectif de ce « guide » est de faire le point sur les données disponibles et de colliger les recommandations françaises et internationales actuellement disponibles concernant l'efficacité de la vaccination et/ou de l'administration d'immunoglobulines après exposition identifiée à un agent infectieux afin de faciliter leur diffusion et d'améliorer leur utilisation.

L'utilisation des anti-infectieux, antibiotiques ou antiviraux administrés à titre préventif ou préemptif, ne sera pas abordée dans ce guide.

1 - Coqueluche

La coqueluche est une infection bactérienne (*Bordetella pertussis* et *Bordetella parapertussis*) peu ou pas fébrile de l'arbre respiratoire inférieur d'évolution longue et hautement contagieuse.

Depuis que les couvertures vaccinales sont élevées chez l'enfant, la coqueluche affecte essentiellement les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés ainsi que les adolescents et les adultes qui ont perdu la protection conférée par la vaccination ou la maladie, cette protection étant relativement courte dans le temps.

L'enjeu actuel de la politique vaccinale vise à éviter les cas de coqueluche notamment chez les nourrissons âgés de moins de 6 mois, trop jeunes pour être vaccinés et à risque de coqueluche grave, voire mortelle.

1.1 - Epidémiologie de la maladie

Depuis l'arrêt de la surveillance de la coqueluche comme maladie à déclaration obligatoire en 1986, la veille épidémiologique s'exerce maintenant par un réseau de surveillance des formes pédiatriques sévères, Renacoq. On assiste à une baisse de l'incidence chez les nourrissons mais à son augmentation chez les adolescents et les adultes. De 1996 à 2012, l'incidence nationale redressée selon la couverture du réseau a significativement diminué. Ce sont toujours les nourrissons âgés de moins de 3 mois qui paient le plus lourd tribut à cette maladie. Le taux d'incidence annuel en nombre de cas pour 100 000 nourrissons âgés de moins de 3 mois a diminué : 444 en 2000, 96 en 2010. Depuis 2008, deux nouveaux pics épidémiques sont survenus, en 2009 et en 2012-2013. La mortalité est de trois décès en moyenne par an (entre 0 et 11 décès selon les années), majoritairement chez les nourrissons âgés de moins de 3 mois. Par ailleurs, d'après les données sur la source de contamination retrouvée seulement dans la moitié des cas, la proportion de contamineurs âgés de plus de 30 ans et de moins de 9 ans tend à augmenter, alors que celle des jeunes âgés de 10 à 19 ans tend à diminuer.

En parallèle, l'Institut de veille sanitaire (InVS) analyse les signalements de cas groupés. Il est observé une augmentation des cas groupés de coqueluche dans la communauté et des infections nosocomiales, c'est-à-dire survenant à l'hôpital. De 2008 à 2010, 89 épisodes de coqueluche totalisant 308 cas, dont 76 % correspondaient à des cas groupés, sont survenus en établissement de santé ; 62 % de ces 89 épisodes ne concernaient que des professionnels de santé. Durant la période de 2000 à 2005, 31 foyers de cas groupés représentant 262 cas avaient été analysés. Par ailleurs, le nombre de signalements de cas groupés survenus hors établissement de santé a également augmenté : 36 foyers pour la période 2000-2005 (333 cas dont 30 % d'adultes), 31 signalements pour la période 2011-2013 (229 cas dont 30 % d'adultes).

1.2 - Stratégie de vaccination contre la coqueluche en France

➤ **Chez le nourrisson et l'enfant**

La vaccination contre la coqueluche fait appel aux vaccins combinés associant les vaccins diphtérique (D ou d), tétanique (T), coqueluche acellulaire (Ca ou ca), poliomyélitique inactivé (Polio), *Haemophilus influenzae* de type b (HiB) et hépatite B (VHB). La vaccination doit être initiée dès l'âge de 8 semaines, puis à 4 mois et à 11 mois (DTCaPHiBVHB). Les rappels sont recommandés à l'âge de 6 ans (DTCaP) et à 11-13 ans (dTcaP).

➤ **Chez l'adulte**

Rappel à l'âge de 25 ans (dTcaP) (rattrapage possible jusqu'à 39 ans révolus) et stratégie du cocooning pour l'entourage du nourrisson au cours de ses six premiers

mois : une revaccination coquelucheuse (dTcaP) est indiquée si la personne en situation de cocooning a reçu à l'âge adulte une dose de vaccin coquelucheux depuis plus de 10 ans.

➤ **Chez les professionnels de santé et de la petite enfance**

Les rappels à 25 ans, 45 ans et 65 ans doivent comporter la valence coquelucheuse (dTcaP).

1.3 - En post-exposition

A titre individuel, seule l'antibioprophylaxie par macrolides est efficace en post-exposition.

Aucune étude ne permet de mettre en évidence l'efficacité individuelle de la vaccination en post-exposition. De la même façon les immunoglobulines ne peuvent pas être utilisées en post-exposition.

Toutefois **en collectivité, la mise à jour de la vaccination coquelucheuse garde son intérêt autour d'un ou plusieurs cas**. Cette vaccination de rattrapage a pour but de prévenir la maladie dans l'hypothèse d'une contamination ultérieure.

Sont considérés comme protégés contre la coqueluche en cas de contagie :

- les nourrissons âgés de **11 mois ou moins** ayant reçu **2 doses de vaccin** ;
- les enfants âgés de plus de **11 mois** ayant reçu **3 doses de vaccin dont une dose de rappel** et dont la **dernière dose remonte à moins de 5 ans** ;
- les **adolescents âgés de plus de 16 ans et les adultes** ayant reçu **une dose de vaccin depuis moins de 5 ans**, quel que soit le nombre de doses antérieures ;
- les personnes ayant présenté une **coqueluche documentée depuis moins de 10 ans**.

Le Haut Conseil de la santé publique (HCSP), dans son rapport du 10 juillet 2014 [1] a actualisé les recommandations concernant la conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche.

Au total, la prévention de la coqueluche en post-exposition repose :

- **à titre individuel sur l'antibioprophylaxie par macrolides des personnes non protégées ;**
- **à visée collective sur la mise à jour de la vaccination autour d'un ou plusieurs cas.**

Références

[1] Haut Conseil de la santé publique. Conduite à tenir devant un ou plusieurs cas de coqueluche. 10 juillet 2014.

Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=461> (consulté le 28/01/2016).

2 - Hépatite A

L'hépatite A est une infection due un virus à ARN (hépatovirus) ubiquitaire. Plusieurs génotypes ont été décrits : seuls les génotypes I, II et III sont en cause dans les infections humaines. Il existe cependant une homogénéité antigénique : un seul sérotype du virus de l'hépatite A (VHA).

L'hépatite virale à VHA est, en France, la plus fréquente des hépatites virales aiguës de l'adulte. La durée de l'incubation varie de deux à cinq semaines (médiane 23 jours). Elle est le plus souvent symptomatique (fièvre, ictère...). Son évolution spontanée est très habituellement favorable, mais l'incapacité et l'absentéisme provoqués par cette infection peuvent être longs (estimés à 27 jours en moyenne aux Etats-Unis) [1], induisant des coûts directs et indirects non négligeables. L'hépatite A est en règle bénigne. L'évolution fulminante est exceptionnelle. Elle peut favoriser la décompensation d'une pathologie hépatique. Chez l'enfant, les formes inapparentes sont fréquentes : 80 % des enfants âgés de moins de 3 ans et plus de 60 % des enfants âgés de moins de 5 ans n'ont aucune manifestation clinique. Le potentiel de contagiosité de ces jeunes enfants asymptomatiques est élevé.

2.1 - Epidémiologie

Le virus est présent dans le tube digestif ; il est émis par les selles dès la phase pré-ictérique et le portage est de quelques jours à quelques semaines. Le virus persiste dans le milieu extérieur, l'eau et les matières organiques. La transmission est interhumaine de manière directe (mains sales, contact de personne à personne) ou indirecte (eau, aliments souillés...). Le risque est réduit par le traitement des selles, le tout-à-l'égout, l'eau courante au robinet, le contrôle des eaux de boissons ou de baignade, la surveillance des aliments consommés crus ...

Il existe des différences entre les pays en fonction du risque de transmission de l'infection. On distingue :

- des zones de **forte endémicité** où le risque de contracter une hépatite A est très élevé et la population autochtone contaminée très tôt dans la vie ;
- des zones de **faible endémicité** où le risque de contracter une hépatite A est faible et aléatoire avec une prévalence de la population contaminée qui croît lentement avec l'âge.

Du fait de l'amélioration des conditions sanitaires, la France est devenue un pays de faible endémicité comme la plupart des pays d'Europe occidentale, d'Amérique du Nord, d'Australie et de Nouvelle-Zélande. L'incidence de l'hépatite A y est très basse ; le risque de contamination autochtone est très faible en France, plus élevée dans les départements ultramarins. Chez les personnes âgées de 50 ans et plus, on observe également une diminution de la séroprévalence. Deux études réalisées aux Etats-Unis indiquent une chute de 15 % de la séroprévalence sur 10 ans : entre 1999-2006 et 2007-2012, respectivement : 55,9 % (IC 95% : 52,2-59,6) et 40,9 % (IC 95% : 37,6-44,2) des personnes âgées de 60 ans et plus sont naturellement immunisées [2]. De ce fait, la réceptivité de la population est élevée.

➤ **Données épidémiologiques (déclaration obligatoire, 2006-2013)**

Depuis novembre 2005, l'hépatite A est surveillée par la déclaration obligatoire. Pour la période 2006-2013, le nombre de cas d'hépatite A déclarés a été de 9480 (1 185 cas par an en moyenne).

L'incidence des cas déclarés a été de l'ordre de 2 cas pour 100 000 par an. Un tiers des cas a été notifié entre août et octobre, ce qui correspond à une période de retour de séjour des pays de haute endémicité. Les enfants âgés de moins de 15 ans ont représenté 42 % des cas déclarés. Chaque année, l'incidence dans cette classe d'âge a été deux à trois fois plus élevée comparée à celle des plus de 15 ans.

Les deux principales expositions à risque ont été :

- l'existence de personnes atteintes d'hépatite A dans l'entourage du malade dans 47 % des cas, et plus particulièrement dans l'entourage familial (environ 75 %) ;
- la notion d'un séjour hors métropole pour 37 % des cas et pour la moitié dans l'un des pays du Maghreb.

Enfin, 33 % des cas déclarés appartenaient à un **épisode de cas groupés** ayant fait l'objet d'investigation. Ces épisodes sont survenus au sein de foyers familiaux, dans des populations vivant dans des conditions sanitaires précaires, dans des établissements scolaires, dans des structures d'accueil pour personnes handicapées, plutôt qu'à l'occasion d'épidémies d'origine hydrique ou alimentaire.

La promiscuité et les conditions d'hygiène favorisent la transmission de personne à personne. L'étude de Rodrigues Lima au Brésil [3] a cherché à évaluer les risques de transmission par contacts domestiques. Une enquête a été effectuée auprès de personnes consultant un service spécialisé. Sur 97 prélèvements effectués dans 30 familles où un cas index avait été détecté, une infection a été confirmée dans 34,3 % des cas ; 34,3 % étaient déjà immuns ; 31,4 % restaient réceptifs. La transmission épidémique a été démontrée sur 16 des 30 familles (6 par le génotypage montrant 100 % d'homologie entre les souches virales).

2.2 - Moyens de prévention disponibles aujourd'hui en France

2.2.1 - Immunoglobulines

Les seules immunoglobulines ayant l'indication de la prophylaxie post-exposition du VHA sont disponibles aux Etats-Unis, commercialisées par les laboratoires Grifols sous le nom de Gamastan SD®. Elles contiennent 150 à 180 UI/ml d'IgG anti VHA.

L'efficacité de la protection conférée par les immunoglobulines (polyvalentes ou spécifiques) a été montrée par de nombreuses observations et études. Elles ont été utilisées aussi bien en prévention qu'après exposition. L'efficacité est rapide (quelques heures après l'injection) et on estime qu'elle atteint 80 à 90 % lorsqu'elles sont administrées dans les deux semaines suivant l'exposition. La durée de protection varie en fonction de la dose administrée mais reste limitée à quelques mois.

2.2.2 - Vaccins hépatite A

En France, les vaccins disponibles sont des vaccins inactivés.

➤ *Vaccins monovalents*

- **Forme adulte** : Havrix 1440® UI/ml (GSK) ; Avaxim 160U® (SPMSD) ; Vaqta 50U® (SP MSD).
- **Forme pédiatrique** : Havrix720® UI/ml (GSK) ; Avaxim 80U® (SPMSD) ;

➤ *Vaccins combinés*

- **au vaccin hépatite B** : Twinrix Adulte® ; Twinrix Enfant®
- **au vaccin typhoïdique** : Tyavax®

Les concentrations en anticorps mesurées quatre semaines après une dose de vaccin sont plus élevées que celles obtenues par l'injection d'une dose d'immunoglobulines pourtant considérée comme suffisante pour protéger un individu âgé de plus de 2 ans. Une seconde dose de vaccin pratiquée 6 à 18 mois plus tard produit un effet rappel qui permet d'obtenir une concentration élevée en anticorps – qui reste cependant très inférieure à celle déterminée par l'infection naturelle [4].

2.2.3 - Données sur l'efficacité des immunoglobulines administrées en post-exposition

Le groupe d'étude de la Cochrane [5] n'a retenu que deux publications évaluant l'efficacité de la prophylaxie post-exposition de l'hépatite A par les immunoglobulines.

- Celle de Mosley publiée en 1968, évaluait l'efficacité dans la prévention de l'apparition d'une hépatite aiguë clinique et/ou biologique de deux générations d'immunoglobulines polyvalentes par rapport à un placebo chez des enfants âgés de 2 à 9 ans. Les plus récentes (produites en 1961) réduisaient de manière significative le nombre des cas d'hépatites secondaires alors que les plus anciennes (produites en 1954) n'avaient pas d'efficacité démontrée.
- Celle de Victor publiée en 2007, menée au Kazakhstan (pays d'endémicité moyenne), a comparé l'efficacité des immunoglobulines (« Massachusetts Biological Laboratories » 0,02 ml/kg) au vaccin (Vaqta® de Merck) chez des sujets âgés de moins de 40 ans, contacts de cas d'hépatite A. Elle a montré une efficacité plus grande des immunoglobulines par rapport au vaccin notamment dans la réduction des cas cliniques mais la différence n'était pas significative. Cette étude, dont l'objectif était de montrer l'acceptabilité du vaccin dans cette indication est détaillée plus loin.

Jusqu'à la publication de cette étude, l'utilisation des immunoglobulines était restée le traitement de référence en post-exposition a un cas d'hépatite A. Jusqu'en 2007, la Société américaine de pédiatrie [6] recommandait en effet l'utilisation préférentielle des immunoglobulines chez les personnes exposées depuis moins de deux semaines à la dose de 0,02 ml/kg (maximum <5 ml) en intramusculaire profond (< 3 ml en un seul site). Une vaccination était associée si le risque d'exposition était susceptible d'être prolongé. Chez les personnes exposées depuis plus de deux semaines, les immunoglobulines n'étaient plus recommandées. La vaccination seule était recommandée en cas d'exposition dans un délai inconnu.

En France, les immunoglobulines polyvalentes ne sont pas autorisées dans cette indication.

2.2.4 - Evaluation de la vaccination en post-exposition

Chez le chimpanzé, l'administration du vaccin peu de temps après une exposition permet d'éviter la survenue de l'infection [7].

Chez l'homme, de nombreuses publications provenant de différents pays ont montré l'interruption d'épidémies dans les suites d'une vaccination systématique mise en place dans des collectivités ou des communautés, sans que l'on puisse cependant assurer que la seule vaccination ait été déterminante dans ces résultats (Etats-Unis, Israël, Italie, France...) [8].

- Saggiocca [9] a cherché à démontrer l'efficacité de la vaccination autour d'un cas en milieu familial par une étude randomisée (vaccination contre abstention), effectuée dans la région de Naples avant 1999. De manière aléatoire, l'entourage familial d'un cas recevait la vaccination ou n'était pas vacciné. Le vaccin était administré aux personnes âgées de 1 à 40 ans dans les huit jours suivant l'apparition des symptômes chez les sujets index hospitalisés. Dans les 45 jours suivant l'entrée dans l'étude, une infection secondaire (diagnostiquée sur la mise en évidence d'IgM dans le sérum) est survenue chez 10 des 75 contacts familiaux non vaccinés (13,3 %) et chez deux des 71 contacts vaccinés (2,8 %). L'efficacité protectrice de la vaccination était évaluée à 79 % (IC 95% : 7-95). Les auteurs soulignent l'intérêt de la vaccination de l'entourage familial d'un cas d'hépatite A primaire le plus tôt possible après son diagnostic. La méthodologie comporte quelques faiblesses, notamment des biais de recrutement qui la font considérer comme de qualité modérée dans la « gradation » de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), même si son intérêt est estimé élevé. Malgré ces résultats, les immunoglobulines sont encore actuellement recommandées aux Etats-Unis.

- L'étude de Victor publiée en 2007 [10], menée au Kazakhstan (pays d'endémicité moyenne), a comparé l'efficacité du vaccin Vaqta® de Merck à des immunoglobulines polyvalentes (« Massachusetts Biological Laboratories » 0,02 ml/kg) chez des sujets âgés de moins de 40 ans contacts de cas d'hépatite A, dans un essai de non infériorité. Ils devaient recevoir la prophylaxie moins de 14 jours après le début des symptômes chez le cas index (médiane 12 jours). Le diagnostic d'hépatite (clinique ou infra-clinique) était confirmé biologiquement (sérologie et recherche d'ARN viral). Au total, parmi les personnes non immunisées âgées de 2 à 40 ans, 645 ont été incluses dans le groupe vaccin, 585 dans le groupe immunoglobulines ; parmi elles, 568 du groupe vaccin et 522 du groupe Ig ont suivi le protocole d'étude jusqu'à son terme. L'efficacité était évaluée sur la fréquence d'apparition de cas symptomatiques d'hépatite dans les quatre à huit semaines suivantes ; la confirmation de l'infection VHA étant un critère d'efficacité secondaire. Le nombre de cas cliniques ou infra-cliniques d'hépatite a été de 49 dans le groupe vacciné contre 35 dans le groupe Ig en per-protocole (56 contre 38 en intention de traiter). Ces résultats, plutôt en faveur des immunoglobulines, notamment dans la réduction du nombre des cas cliniques (17 [3,3 %] contre 25 [4,4 %] per protocole) atteignaient cependant les critères de non-infériorité (RR : 1,35 % ; IC 95% : 0,70-2,67). Les auteurs signalent les avantages du vaccin, notamment la durée de protection et le confort d'utilisation. La vaccination après exposition apparaissait donc une prophylaxie très acceptable pour les sujets contacts de patients atteints d'une hépatite A.
- La gradation OMS a retenu cette étude comme méthodologiquement irréprochable et d'un intérêt élevé [11]. Elle a grandement contribué à modifier la position des « Centers for Disease Control and Prevention » (CDC) et les recommandations de l'« Advisory Committee on Immunization Practice » (ACIP) comme celles de nombreuses structures décisionnelles nationales ou internationales pour privilégier la vaccination par rapport aux Ig après exposition [12].

2.2.5 - Avis du HCSP relatif à la vaccination autour d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A (13 février 2009) [13]

Tout en reconnaissant que la prévention de la transmission passe avant tout par les mesures suivantes : 1) identification des cas, 2) éviction des collectivités des sujets atteints, 3) amélioration des comportements d'hygiène [14], le HCSP propose le recours à la vaccination contre le VHA en post-exposition dans deux situations.

- **Dans l'entourage familial d'un cas**

La vaccination dans l'entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A (ou de toute personne vivant sous le même toit que le cas) est recommandée. Elle doit être réalisée **le plus tôt possible et dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas.**

Pour les personnes nées après 1945, n'ayant jamais été vaccinées auparavant contre l'hépatite A ou n'ayant pas d'antécédent connu d'hépatite A et qui n'ont pas séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité, un examen sérologique préalable n'est pas nécessaire car on estime que la probabilité d'être déjà immunisé dans ce cas est faible.

Pour les personnes nées avant 1945, ou qui ont séjourné plus d'un an dans un pays de forte endémicité, ou qui signalent un antécédent évocateur d'hépatite virale, une sérologie préalable est fortement recommandée, à la recherche d'anticorps totaux signifiant la présence d'une immunité ancienne, sauf si sa réalisation n'est pas compatible avec le délai de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas. Les enfants peuvent être vaccinés à partir de l'âge de 1 an.

- **Dans des communautés de vie en situation d'hygiène précaire**, la vaccination est recommandée dès l'apparition du premier cas, dans un délai maximum de 14 jours

suivant l'apparition des signes cliniques du cas. Elle concerne la population exposée, définie par l'investigation épidémiologique.

Par ailleurs, la survenue d'un cas d'hépatite A dans une collectivité où la vaccination est recommandée représente l'opportunité de vérification du statut vaccinal et de son éventuel mise à jour. Ceci concerne :

- ***Les établissements pour personnes handicapées*** : la survenue d'un cas amène à faire une recherche d'autres cas et à mettre à jour, le cas échéant, le statut vaccinal anti-hépatite A des jeunes et du personnel exposés dans l'établissement.
- ***Les crèches ou établissements accueillant des jeunes enfants en garde collective*** : la survenue d'un seul cas justifie également la recherche rétrospective et prospective d'autres cas et une évaluation du risque débouchant avant tout sur le renforcement des mesures d'hygiène ou leur mise en place. L'enfant malade doit être exclu pendant 10 jours après le début de l'ictère. Il n'est pas nécessaire de mettre en place une vaccination généralisée des enfants mais de vérifier et de mettre à jour, le cas échéant, le statut vaccinal anti-hépatite A du personnel de l'établissement exposé.
- ***Les collectivités accueillant des personnes qui, par leur âge ou l'existence d'un handicap, présentent un risque accru de transmission du VHA (crèche, garderie, école maternelle, établissement pour la jeunesse handicapée)*** : lors de la survenue de cas groupés (2 cas et plus), la vaccination ne peut être envisagée que dans certaines situations exceptionnelles, et après vérification de l'application effective des mesures d'hygiène et de détection de nouveaux cas par l'Agence régionale de santé (ARS) avec le soutien éventuel de la CIRE.

2.2.6 - Recommandations de prévention post-exposition prises dans d'autres pays d'endémie comparable

L'ACIP [12] et les CDC [15] recommandent depuis 2007 l'immunisation des personnes âgées de 1 à 40 ans dans les deux semaines suivant l'exposition à un cas d'hépatite A par la vaccination préférentiellement à l'utilisation des immunoglobulines. Ils considèrent comme particulièrement exposés les partenaires sexuels et les co-usagers de drogue.

Pour les personnes âgées de 40 ans et plus, les immunoglobulines (0,02 ml/kg) sont recommandées en raison de l'incertitude sur l'immunité procurée par le vaccin et sur la gravité plus élevée de l'hépatite A après 40 ans, mais la vaccination sera utilisée en cas d'indisponibilité des immunoglobulines. **Les immunoglobulines restent recommandées pour les enfants âgés de moins de 12 mois, les personnes immunodéprimées, les personnes atteintes de pathologie hépatique ainsi que les personnes allergiques à l'un des composants du vaccin.**

Parmi les personnes susceptibles d'être vaccinées dans les épidémies en collectivité, le CDC inclut tous les enfants n'ayant pas l'âge de la propreté et seulement les contacts scolaires proches pour les enfants plus âgés. Il est précisé que l'immunoprophylaxie n'est pas recommandée dans les lieux de soin ou de travail ordinaire si une personne est atteinte d'une hépatite A. Pour les professions de bouche, la survenue d'un cas doit amener à contrôler la vaccination et à vacciner les autres professionnels manipulant des aliments.

L'OMS [16] se prononce clairement en faveur de la vaccination chez les sujets contacts d'un cas récent d'hépatite A. En situation épidémique aiguë, la recommandation de vacciner dépend des caractéristiques épidémiologiques de la communauté et de l'adaptation à la vaccination du nombre de personnes nécessaires. C'est dans les petites communautés autonomes que l'utilisation du schéma de vaccination monodose a obtenu le plus de succès lorsque la vaccination était débutée à un stade précoce de la flambée épidémique.

2.2.7 - Evaluation de l'efficacité de l'immunisation après exposition en population

L'Australie, qui a proposé l'utilisation de la vaccination autour d'un cas vers la même période que les Etats-Unis (2007), a effectué un recensement des vaccinations pratiquées dans ce

cadre [17]. Parmi les 23 contacts qui ont reçu le vaccin, un seul a présenté une hépatite (« effectiveness » 95,6 % [IC 95% : 66,1%-99,4%]. Neuf contacts sur dix qui n'ont pas été vaccinés ont été infectés.

A Amsterdam, Whelan *et al* ont évalué entre 2004 et 2012 l'intérêt de l'immunisation en post-exposition recommandée aux Pays-Bas selon les modalités suivantes : chez les jeunes âgés de moins de 30 ans en bonne santé dans les deux semaines après le début de l'exposition ; chez les personnes entre 30 et 50 ans dans la semaine après le début de l'exposition : l'administration d'immunoglobulines dans toutes les autres situations [18]. Parmi les 191 contacts qui étaient initialement réceptifs, 167 ont été vaccinés (en moyenne 6,7 jours après l'exposition) ; 24 ont reçu des immunoglobulines (en moyenne 9,7 jours après l'exposition). La détection des cas secondaires confirmée par la détection des IgM anti-VHA et de l'ARN viral a été effectuée entre quatre et huit semaines après la vaccination. Parmi les 112 personnes testées, 8 (7 %) ont développé une infection ; tous étaient dans le groupe vacciné, la moitié avait plus de 40 ans. L'âge apparaît donc comme un facteur de risque d'échec du vaccin avec un risque relatif chez les personnes âgées de plus de 40 ans par rapport à celles âgées de moins de 15 ans de 12 (IC 95% : 1,3-106,7). Cette étude permet de conclure que l'immunisation en post-exposition est efficace. Cependant, après l'âge de 40 ans, les immunoglobulines sont plus performantes que le vaccin [13].

Au total, en France, la prévention de l'hépatite A après exposition familiale ou dans des collectivités en situation d'hygiène précaire repose sur la vaccination. Devant une personne récemment exposée par un contact étroit et prolongé avec un ou des patients atteints d'hépatite A, l'injection d'une dose de vaccin est justifiée en suivant les recommandations du HCSP. Cette proposition est conforme aux recommandations de l'OMS et à la politique de la plupart des pays de faible endémicité.

Pour réduire de manière plus efficace le risque épidémique, il convient de rappeler l'importance de la vaccination préventive des personnes les plus exposées : les voyageurs qui vont séjourner dans les pays de haute endémicité et les enfants issus de l'immigration provenant de ces pays.

Références

- [1] Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. Recommendations of the ACIP. MMWR 2006; RR 7: 1-23. Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5507a1.htm> (consulté le 23/11/2015).
- [2] Klevens RM, *et al*. Decreasing immunity to hepatitis A virus infection among US adults. Vaccine 2015; 17; 33 doi:10.1016/j.vaccine.2015.10.009
- [3] Lima LR, *et al*. Evidence of hepatitis virus person-to-person transmission in household outbreaks. Plos One 2014: e102925. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4106857/pdf/pone.0102925.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [4] Lemon SM. Hepatitis A virus: current concepts of the molecular virology, immunology and approaches to vaccine development. Rev Med Virol. 1992; 2: 73-87.
- [5] Liu JP, *et al*. Immunoglobulins for preventing hepatitis A. Cochrane Database Syst Rev 2009; 15(2): CD004181. doi: 10.1002/14651858.CD004181.pub2. Review.
- [6] American Academy of Pediatrics. Hepatitis A. in Red Book 27th Edition 2006: 326-35.

- [7] Bell BP, Feinstone SM Hepatitis A vaccine. In Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines 4th Ed. 2004. 269-97.
- [8] Taliani G, Gaeta GB. Hepatitis A post-exposure prophylaxis. Vaccine 2003; 21: 2234-37.
- [9] Sagliocca L. Efficacy of hepatitis A vaccine in prevention of secondary hepatitis A infection: a randomised trial. Lancet 1999; 353: 1136-39.
- [10] Victor JC, *et al.* Hepatitis A vaccine versus immune globulin for postexposure prophylaxis. N Engl J Med 2007; 357: 1685-94.
- [11] WHO. Grading of scientific evidence – table IIa and IIb: evidence of post-exposure efficacy of inactivated hepatitis A vaccines against hepatitis A as compared with no-intervention (IIa) and immunoglobulin injection (IIb) respectively.
Disponible sur http://www.who.int/entity/immunization/position_papers/hepatitisA_grad_post_exposition (consulté le 23/11/2015).
- [12] ACIP. Update: Prevention of hepatitis A after exposure to hepatitis A virus and in international travelers. Updated recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2007; 56: 1080-84.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5641a3.htm> (consulté le 23/11/2015).
- [13] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination autour d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A. 13 février 2009.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=60> (consulté le 23/11/2015).
- [14] Guide pour l'investigation, la prévention et l'appui à la gestion des cas d'hépatite aiguë A. Institut de veille sanitaire (InVS).
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/publications/2009/guide_hepatite_a/guide_hepatite_a.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [15] CDC. Postexposure prophylaxis for hepatitis A. Hepatitis A questions and answers for health professionals.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/hepatitis/hav/havfaq.htm#protection>. (consulté le 23/11/2015).
- [16] OMS. Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A – juin 2012. 2012; 28-29: 261-76.
Disponible sur http://www.who.int/wer/2012/wer8728_29.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [17] Freeman E, *et al.* Field effectiveness of hepatitis A, vaccine and uptake of post-exposure prophylaxis following a change to the Australian guidelines. Vaccine 2014; 12: 5509-13.
- [18] Whelan J, *et al.* Evaluation of hepatitis A vaccine in post-exposure prophylaxis. The Netherlands, 2004-2012. Plos One 2013; 8: e78914.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3798299/pdf/pone.0078914.pdf> (consulté le 23/11/2015).

3 - Hépatite B

La prophylaxie post-exposition au virus de l'hépatite B (VHB) repose sur les immunoglobulines spécifiques anti VHB plus ou moins associées à la vaccination.

3.1 - Transmission du virus de l'hépatite B (VHB)

Chez une personne infectée par le VHB, les concentrations virales les plus élevées sont retrouvées dans le sang [1]. Le VHB est également présent dans le sperme et les sécrétions vaginales, le liquide céphalo-rachidien, le liquide synovial, le liquide pleural, et le liquide d'ascite, même en l'absence de sang. Le VHB a pu être mis en évidence dans la salive et les larmes mais à des concentrations faibles qui ne permettent pas la transmission. Enfin, la présence d'AgHBs a été mise en évidence dans le lait maternel, les sécrétions naso-pharyngées, les selles, le liquide biliaire et la sueur mais sans transmission rapportée. Enfin, les crachats, les urines et les vomissures ne sont pas infectés sauf s'ils sont souillés par du sang.

Le VHB est hautement infectieux et peut être transmis en l'absence de sang soit par contact direct soit par l'intermédiaire d'un objet contaminé. Il reste infectieux jusqu'à 7 jours dans l'environnement [2]. Le VHB peut être transmis suite à une exposition à du sang ou un liquide biologique par voie transcutanée (piqûre par une aiguille ou blessure), ou muqueuse ou encore par voie transcutanée sur une peau lésée.

Le risque de transmission du VHB en cas d'exposition est d'autant plus élevé que la charge virale VHB est élevée. La présence de l'AgHBe est un marqueur de réplication virale et de charge virale élevée [3]. Ainsi, dans des études portant sur des professionnels de santé ayant été piqués par des aiguilles contaminées par du sang de patients infectés par le VHB, le risque de développer une hépatite clinique était de 22 à 32 % et celui de développer une infection sérologique de 37 à 62 % si le patient source était AgHBs et AgHBe positifs [1,4]. Par comparaison, si le patient était AgHBs positif mais AgHBe négatif, le risque d'hépatite clinique était de 1 à 6 % et celui d'infection sérologique de 23 à 37 % [1,4]. De la même façon, le risque de transmission périnatale du VHB est de l'ordre de 70 à 90 % si la mère est porteuse à la fois de l'AgHBs et de l'AgHBe. Le risque est beaucoup plus faible si la mère est AgHBs positive mais Ag HBe négative.

3.2 - Situations à risque

Les situations à risques de transmission du VHB les plus fréquentes sont :

- Les accidents d'exposition au sang, avec un liquide biologique ou contaminé par du sang, qui surviennent le plus souvent chez un professionnel de santé.
- Les expositions sexuelles.
- Les accidents d'exposition survenant chez les usagers de drogue ou par partage de matériel d'injection.

Ces accidents d'exposition au sang (AES) exposent à un risque de transmission du VHB mais aussi du virus de l'hépatite C (VHC) et du virus de l'immunodéficience humaine (VIH).

Leur prise en charge reste à ce jour exclusivement hospitalière impliquant les services spécialisés du VIH, les services de Médecine du travail et les Services d'accueil d'urgences (SAU). Ils font l'objet de recommandations régulièrement réactualisées sur les indications du traitement post-exposition des antirétroviraux et du suivi biologique [5].

3.3 - Les moyens de prévention

3.3.1 - La vaccination

Les vaccins contre l'hépatite B sont composés de l'AgHBs obtenu par recombinaison génétique et adsorbé sur l'aluminium. Les vaccins contre l'hépatite B sont immunogènes et entraînent la production d'anticorps anti-HBs dirigés contre la protéine d'enveloppe. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 10 UI/l est considéré comme protecteur et, *a contrario*, un titre post-vaccinal d'anticorps anti-HBs < 10 UI/l définit l'absence de réponse.

Le schéma vaccinal standard comporte une injection intramusculaire à M0 et M1 et un rappel entre 6 et 12 mois plus tard. Un titre d'anticorps anti-HBs > 10 UI/l, mesuré 4 à 8 semaines après la dernière injection, est obtenu chez plus de 90 % des personnes vaccinées. Les meilleurs taux de réponse sont obtenus chez les nourrissons (99 %) et les enfants (95 %). Chez les adultes immunocompétents et en l'absence de facteurs de risque de mauvaise réponse à la vaccination, la réponse à un schéma vaccinal standard est de l'ordre de 95 %. Une vaccination accélérée permet d'obtenir une protection plus rapide, mais le titre en anticorps peut être insuffisant, nécessitant dans tous les cas un rappel à un an. L'immunogénicité n'est pas réduite par l'administration simultanée d'immunoglobulines spécifiques anti-HBs (post-exposition) ou d'autres vaccins.

Les facteurs de moins bonne réponse à la vaccination sont : l'âge et le sexe (> 30 ans chez l'homme et > 40 ans chez la femme), le surpoids, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, les allèles HLA de classe II DRB1 et DQB1 ou l'existence d'une co-morbidité : diabète, insuffisance rénale, cirrhose, déficit immunitaire (transplantation, infection par le VIH, traitements immunosuppresseurs).

La persistance des anticorps anti-HBs est corrélée au titre d'anticorps anti-HBs obtenu après la dernière injection du schéma vaccinal. Un titre d'anticorps anti-HBs ≥ 100 UI/l est considéré comme associé à une efficacité durable. En dépit de la diminution des titres d'anticorps avec le temps (15 à 50 % des enfants vaccinés n'ont plus d'anticorps détectables dans un délai de 5 à 15 ans après la vaccination), les données disponibles montrent que la protection reste efficace jusqu'à 30 ans après la vaccination. La durée de la protection après vaccination dans l'enfance est, donc, au minimum de 30 ans et peut s'étendre sur la vie entière. Chez un nourrisson, un enfant ou un jeune adulte répondeur à la vaccination complète, il n'y a actuellement pas de données suggérant la nécessité d'injections ultérieures de rappel. Ces personnes restent habituellement protégées par leur mémoire immunitaire : en cas d'exposition, leur système immunitaire est capable de répondre rapidement par une forte augmentation des anticorps anti-HBs qui les protègent du fait de la longueur de l'incubation de la maladie. Ainsi, une réponse anamnétique (détection des anticorps anti-HBs) après une injection vaccinale unique a été observée chez 90 % des personnes vaccinées efficacement dans l'enfance mais qui n'avaient plus d'anticorps anti-HBs détectables (l'élévation des anticorps anti-HBs est cependant 10 fois plus forte si les anticorps anti-HBs étaient détectables à un taux entre 1 et 10 UI/l avant cette dose « *booster* »).

En France, la politique vaccinale mise en place en 1994 repose actuellement sur deux stratégies : a) l'identification, le dépistage et la vaccination des personnes à risque élevé d'exposition (Tableau 1), et b) dans la perspective de contrôle de l'hépatite B à plus long terme, la vaccination des nourrissons et le rattrapage des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 15 ans révolus.

Tableau 1 - Personnes à risque d'exposition au VHB ciblées par la vaccination, en France

1. Enfants et adultes accueillis dans les institutions psychiatriques.
2. Personnes ayant des relations sexuelles avec des partenaires multiples.
3. Usagers de drogues parentérales.
4. Voyageurs dans les pays de moyenne ou de forte endémie VHB (séjours fréquents ou prolongés).
5. Personnes amenées à résider en zones de moyenne ou de forte endémie.
6. Personnes qui, dans le cadre d'activités professionnelles ou bénévoles, sont susceptibles d'être en contact direct avec des patients et/ou d'être exposées au sang et autres produits biologiques, soit directement (contact direct, projections), soit indirectement (manipulation et transport de dispositifs médicaux, de prélèvements biologiques, de linge, de déchets) ; à titre indicatif et non limitatif sont concernés : les professionnels de santé libéraux, les secouristes, les gardiens de prison, les éboueurs, les égoutiers, les policiers, les thanatopracteurs, les tatoueurs...
7. Personnes susceptibles de recevoir des transfusions massives et/ou itératives ou des médicaments dérivés du sang (hémophiles, dialysés, insuffisants rénaux...).
8. Personnes candidates à une greffe d'organe, de tissu ou de cellules.
9. Personnes de l'entourage d'une personne infectée par le virus de l'hépatite B ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs (personnes vivant sous le même toit).
10. Partenaires sexuels d'une personne infectée par le VHB ou d'un porteur chronique de l'antigène HBs.
11. Personnes détenues qui peuvent cumuler plusieurs facteurs d'exposition au VHB.

Bien que déjà ciblées par les recommandations générales, les catégories d'enfants et d'adolescents suivantes sont exposées à un risque particulier :

1. Enfants et adolescents accueillis dans les institutions pour l'enfance et la jeunesse handicapées.
2. Enfants d'âge préscolaire accueillis en collectivité.
3. Nouveau-nés de mère porteuse de l'antigène HBs (séro-vaccination à la naissance).

Dans le cadre de la prévention de la transmission materno-fœtale, la vaccination hépatite B a une efficacité de l'ordre de 70 à 75 % [6].

3.3.2 - Les immunoglobulines spécifiques

Les immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B sont préparées à partir de plasmas humains poolés. Elles confèrent une protection passive si elles sont administrées rapidement après l'exposition au VHB. La protection est transitoire de l'ordre de 3 à 6 mois. En post-exposition, elles sont généralement utilisées en association à la vaccination afin d'assurer une protection immédiate et prolongée. L'efficacité des immunoglobulines spécifiques a été établie à partir d'études multicentriques datant des années 1970, dans un contexte où la vaccination active n'existait pas [7-9]. Chez des patients, exposés à une piqure accidentelle ou à des fluides biologiques de patients sources HbAg-positif, l'incidence de l'hépatite B est de 30 % chez les patients non traités. Les Ig spécifiques sont efficaces à 75 % dans la prévention de l'hépatite B [5].

Chez les sujets non répondeurs à la vaccination, elles constituent la seule prophylaxie possible.

Les immunoglobulines anti VHB sont administrées par voie intramusculaire avec une aiguille adaptée à la dose de 0,06 ml/kg chez l'adulte. Elles peuvent être administrées de façon concomitante au vaccin hépatite B mais dans des sites d'injection différents.

➤ **Posologie**

- Prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez un sujet non immunisé : minimum de 500 UI selon l'intensité de l'exposition (0,06 ml/kg chez l'adulte).
- Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les personnes hémodialysées : 8 à 12 UI/kg avec un maximum de 500 UI, renouvelable tous les deux mois jusqu'à séroconversion après vaccination.
- Prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né de mère porteuse du VHB : 30 à 100 UI/kg.
- Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination contre le virus de l'hépatite B (anticorps anti-hépatite B non détectables) et qui ont besoin d'une protection continue contre cette maladie, administration de 500 UI chez l'adulte et de 8 UI/kg chez l'enfant, tous les deux mois. Un titre en anticorps est estimé protecteur à partir d'un minimum de 10 mUI/ml.

Lorsque de grands volumes sont nécessaires (>2 ml chez l'enfant ou >5 ml chez l'adulte), il est recommandé de fractionner la dose et de l'administrer en plusieurs sites. Si l'administration par voie intramusculaire est contre-indiquée (troubles de la coagulation), l'injection peut être réalisée par voie sous-cutanée, si aucun produit administrable par voie intraveineuse n'est disponible. Il est à noter qu'aucune donnée clinique d'efficacité n'est disponible concernant l'administration par voie sous-cutanée de ce médicament.

➤ **Données de tolérance**

Les immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B sont bien tolérées mais peuvent être responsables de douleur et d'induration au site d'injection. La survenue d'une urticaire, d'un angio-oedème ou de réactions anaphylactiques ont été rapportés. Elles peuvent être administrées chez la femme enceinte ou allaitante.

Les immunoglobulines spécifiques anti-hépatite B sont recommandées au Royaume-Uni et par l'OMS :

- en post-exposition après un accident d'exposition au sang ou après rapport sexuel non protégé chez les sujets non immunisés ;
- chez les nouveau-nés de mère porteuse de l'AgHBs en association avec la vaccination ;
- en prévention des rechutes d'hépatite B après transplantation hépatique ;
- en post-exposition chez les personnels non répondeurs à la vaccination.

Le Résumé des caractéristiques du produit (RCP) européen 2006 des immunoglobulines anti-HBs retient comme indications :

- l'exposition accidentelle chez les sujets non immunisés (y compris lorsque la vaccination est incomplète ou inconnue) ;
- les patients hémodialysés jusqu'à l'obtention d'une protection vaccinale ;
- le nouveau-né de mère porteuse du VHB ;
- les sujets non répondeurs à la vaccination exposés de manière continue au risque.

En situation de post-exposition, les immunoglobulines doivent être administrées le plus rapidement possible, **de manière préférentielle dans les 24 à 72 heures, au maximum une semaine après exposition**. Cette administration est sans bénéfice chez les sujets porteurs chroniques de l'AgHBs.

3.4 - Données d'efficacité, modalités d'administration

L'efficacité des immunoglobulines spécifiques et du vaccin anti VHB en post-exposition a été évaluée dans différentes situations.

3.4.1 - Chez les nouveau-nés de mère positive pour l'AgHBs [5]

La transmission mère-enfant du VHB reste une cause majeure du maintien de l'épidémie dans le monde malgré la disponibilité d'un vaccin efficace. La transmission de la mère à l'enfant a lieu essentiellement au cours de l'accouchement. En cas de virémie élevée chez la mère, le risque de contamination de l'enfant, en l'absence de sérovaccination, atteint 90 %, avec un taux de passage à la chronicité de l'ordre de 80 à 90 %. Chez les enfants nés de mères AgHBs et AgHBe positifs, l'administration d'immunoglobulines spécifiques et de vaccination à la naissance a une efficacité de 85 % à 95 % sur le risque d'infection par le VHB [11,12]. L'efficacité des immunoglobulines seules ou du vaccin seul est de 70 à 75 % [6].

➤ Modalités de la sérovaccination

Il est recommandé de réaliser une sérovaccination chez tout enfant né de mère AgHBs positif. Celle-ci doit être débutée dans les 12 à 24 heures après la naissance et, au mieux, en salle de travail. Elle comporte une administration par voie intramusculaire dans la cuisse, en deux endroits différents, d'immunoglobulines anti-HBs (100 UI) associées à une vaccination. Le vaccin HBVAXPRO® 5 µg, trop faiblement dosé, ne doit pas être utilisé.

La vaccination sera répétée à 1 mois (M1) et à 6 mois (M6). Les schémas renforcés, utilisant des doubles doses d'immunoglobulines, éventuellement répétées, ou des doses adultes de vaccin n'ont pas fait la preuve de leur supériorité par rapport au schéma classique.

Chez le nouveau-né prématuré ou de moins de 2 kg, la dose d'immunoglobulines anti-HBs est adaptée au poids (30 UI/kg) et un schéma vaccinal à 4 doses est utilisé (0, 1, 2 et 6 mois). Il est recommandé de vérifier systématiquement l'efficacité de la sérovaccination et l'absence de contamination de l'enfant, 1 à 4 mois après la dernière injection de vaccin par la réalisation d'une sérologie du VHB (AgHBs, anticorps anti-HBs, anticorps anti-HBc). Cet examen peut être réalisé par exemple à l'examen systématique du neuvième mois.

➤ Les échecs de la sérovaccination

D'un point de vue théorique, les échecs de la sérovaccination peuvent être liés à la transmission d'un virus B mutant dans le domaine HBs qui rendrait la sérovaccination inopérante. Cependant, en pratique, ces échecs sont liés soit au mauvais suivi des modalités de sérovaccination, soit, en cas de sérovaccination bien conduite, à une transmission *in utero* du VHB ; ce mode de transmission est associée à un niveau d'ADN du VHB élevé chez la mère. En dessous du seuil de 10^5 UI/ml d'ADN du VHB chez la mère, le risque d'échec d'une sérovaccination bien conduite peut être considéré comme nul [13,14]. Au-dessus du seuil de 10^5 UI/ml, le risque est significatif et corrélé au niveau de la charge virale [14].

3.4.2 - Les professionnels de santé [15]

Après exposition professionnelle, l'administration de plusieurs doses d'immunoglobulines dans la semaine qui suit une exposition per cutanée à du sang d'un patient AgHBs a une efficacité de 75 %. Il faut noter que l'administration des immunoglobulines peut prolonger la période d'incubation de l'infection chez les personnes qui vont développer l'infection. Il n'y a pas eu d'étude comparant l'efficacité de la sérovaccination à l'utilisation de la vaccination ou des immunoglobulines seuls dans ce contexte. Ainsi, il n'est pas possible de savoir si l'augmentation de l'efficacité de la sérovaccination par rapport à la vaccination ou à l'administration des immunoglobulines seules observée en cas d'exposition périnatale peut être extrapolé au contexte de l'exposition professionnelle.

En cas d'accident exposant au risque d'infection par le VHB (patient source AgHBs positif ou statut inconnu), un nettoyage soigneux de la plaie doit être réalisé et le professionnel de santé doit être pris en charge le plus rapidement possible pour évaluer le risque d'exposition au VHB mais également aux autres virus (VHC et VIH).

Les professionnels de santé non ou incomplètement vaccinés ou ayant des anti HBs<10mUI/mL et ayant été exposés à un patient source AgHBs ou de statut inconnu doivent bénéficier d'une sérologie le plus tôt possible après l'exposition et six mois plus tard pour rechercher une éventuelle infection.

- **Chez les professionnels de santé exposés et non vaccinés contre le VHB, la sérovaccination** doit être administrée le plus tôt possible après exposition. L'efficacité des immunoglobulines administrées plus de 7 jours après l'exposition n'est pas connue. Les immunoglobulines et le vaccin peuvent être administrés de façon concomitante mais en deux sites séparés. La réponse à la vaccination (par le dosage des anticorps anti HBs) doit se faire au moins six mois après l'administration des immunoglobulines spécifiques.
- **Chez les professionnels de santé vaccinés contre le VHB** (*i.e.* au moins 3 doses de vaccins documentées) plusieurs situations sont à envisager :
 - présence d'Ac anti-HBs>10 mUI/mL documentées : pas de prise en charge particulière ;
 - non-répondeurs après six doses de vaccin : administration de 2 doses d'immunoglobulines spécifiques, la 1^{ère} dose dès que possible, la seconde un mois plus tard ;
 - les professionnels vaccinés mais non testés en post-vaccination doivent être testés en urgence. Si les anticorps anti-HBs<10 mUI/mL sérovaccination et contrôle des anticorps anti-HBs. Si les anticorps anti-HBs>10 mUI/ml pas de prise en charge particulière.

Tableau 2 - Prise en charge après exposition au VHB de personnels de santé en fonction de leur statut vaccinal [d'après15]

Statut vaccinal du professionnel de santé	Sérologie post-exposition		Prohylaxie post-exposition		Contrôle sérologique en post-vaccination
	Patient source (AgHBs)	Dosage des Ac anti-HBs du professionnel	Ig VHB	Vaccination	
Réponse documentée après un schéma vaccinal complet	Aucune prophylaxie				
Non répondeur documenté après 6 doses	Positif/inconnu	-	Ig VHB 1 dose	-	non
	Négatif	Aucune prophylaxie			
Réponse inconnue après 3 doses	Positif/inconnu	<10 mUI/mL	Ig VHB 1 dose	Démarrer une revaccination	Oui
	Négatif	<10 mUI/mL	non		
	Quelque soit le statut	≥10 mUI/mL	Aucune prophylaxie		
Non vacciné ou incomplètement vacciné	Positif/inconnu	-	Ig VHB 1 dose	Vaccination complète	Oui
	Négatif	-	non	Vaccination complète	Oui

3.4.3 - Autres situations

➤ **Prévention des rechutes d'hépatite B après transplantation hépatique**

L'administration d'immunoglobulines spécifiques après transplantation hépatique de patients chroniquement infectés par le VHB permet de prévenir d'une infection récurrente dans 65 à 80 % des cas. L'association avec des antiviraux permet de limiter le taux de réinfection à moins de 10 %.

➤ **Accident d'exposition au sang ou à un liquide biologique en dehors de la situation des professionnels de santé**

Ces situations concernent le partage de matériel d'injection chez les toxicomanes, les blessures chez l'adulte ou l'enfant par du matériel abandonné.

Chez les sujets non immunisés la sérovaccination est proposée si le statut VHB de la personne source est positif ou inconnu.

L'injection d'une 1^{ère} dose de vaccin doit être pratiquée dans les sept jours qui suivent le contact, et peut être faite au même moment que l'injection d'immunoglobulines spécifiques hépatite B, mais doit être alors administrée en un site d'injection séparé.

Les injections ultérieures du vaccin, si nécessaire (en accord avec l'état sérologique du patient), doivent être faites selon le schéma vaccinal recommandé.

➤ **Accident d'exposition sexuelle**

Dans le contexte d'une exposition sexuelle chez une personne non immunisée, une sérovaccination sera proposée si la personne source est porteuse du VHB, ou de statut inconnu mais appartenant à un groupe de prévalence élevée (Tableau 3) Lorsque le statut VHB est inconnu et que la personne source n'appartient pas à un groupe à prévalence élevée, la vaccination seule sera proposée.

Tableau 3 - Indication de la sérovaccination VHB en cas d'AES

Personne exposée	Statut VHB personne source (AgHBs)		
	Positif	Inconnu	
		Groupe à prévalence élevée*	Groupe à prévalence faible
Exposition au sang			
Non vaccinés	Immunoglobulines (Ig) VHB + vaccination		vaccination
Vaccinés non répondeurs	Ig VHB		rien
Exposition sexuelle			
Non -immunisés	Ig VHB + vaccination		vaccination

*Groupe à prévalence élevée : personne source ayant des partenaires sexuels multiples, ou originaire de région à prévalence du VHB > 2 %, ou usager de drogue injectable, ou facteurs physiques augmentant le risque de transmission chez la personne exposée (viol, ulcération génitale, IST associée, saignement).

➤ **Suivi sérologique concernant le VHB après un AES**

Il n'y a le plus souvent aucun suivi nécessaire après une exposition au sang, quel que soit le statut du patient source, car la plupart des personnels de santé sont vaccinés et répondeurs à la vaccination. Lorsque le taux des anticorps anti-HBs est inconnu chez le soignant au moment de l'AES, il faut rechercher à J0 les anticorps anti-HBc et anti-HBs, l'AgHBs (recommandation de la Haute Autorité de santé (HAS)) et l'ALAT. En l'absence de protection (anticorps anti-HBs < 10 UI/l), si le patient source est porteur du VHB ou de statut inconnu, le suivi reposera sur la mesure de l'ALAT et des marqueurs du VHB (anticorps anti-HBc et Anti-HBs Ag HBs) à 3 ou 4 mois.

Le schéma de suivi sera le même en cas d'exposition sexuelle chez une personne non répondeuse à la vaccination ou non vaccinée. En cas de vaccination effectuée après l'exposition, un contrôle des anti-HBs sera effectué à l'issue du schéma vaccinal complété.

Au total, la prophylaxie post-exposition au virus de l'hépatite B repose sur les immunoglobulines spécifiques VHB administrées le plus tôt possible après l'exposition associées à la vaccination des personnes non immunes.

Références

- [1] US Public Health Service. Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for post-exposure prophylaxis. MMWR 2000; 50(RR-11): 1-52.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/PDF/rr/rr5011.pdf> (consulté le 28/01/2016).
- [2] Bond WW, *et al.* Survival of hepatitis B virus after drying and storage for one week. Lancet 1981; 1(8219): 550-51: 1:550-51.
- [3] A comprehensive immunization strategy to eliminate transmission of hepatitis B virus infection in the United States. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Part II: Immunization of adults. MMWR 2006; 55(RR-16).
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5516a1.htm> (consulté le 28/01/2016).
- [4] Werner BG, Grady GF. Accidental hepatitis-B-surface-antigen-positive inoculations : use of e antigen to estimate infectivity. Ann Intern Med 1982; 97(3): 367-69.
- [5] Prise en charge médicale des personnes vivant avec le VIH. Recommandations du groupe d'experts Rapport Morlat – Ed La Documentation Française, 2013.
Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Morlat_2013_Mise_en_ligne.pdf (consulté le 28/01/2016).
- [6] Stevens CE, *et al.* Perinatal hepatitis B virus transmission in the United States. Prevention by passive-active immunization. JAMA 1985; 253(12): 1740-45.
- [7] Seeff L.B, *et al.* Type B Hepatitis after Needle-Stick Exposure: Prevention with Hepatitis B Immune Globulin. Final Report of the Veterans Administration Cooperative Study. Ann Intern Med 1978; 88(3): 285-93.
- [8] Grady GF, *et al.* Hepatitis B Immune Globulin for Accidental Exposures among Medical Personnel: Final Report of a Multicenter Controlled Trial. J Infect Dis 1978; 138 (5): 625-38.
- [9] Prince AM, *et al.* Hepatitis B Immune Globulin: Final Report of a Controlled, Multicenter Trial of Efficacy in Prevention of Dialysis-Associated Hepatitis. J Infect Dis 1978; 137(2): 131-44.
- [10] Prise en charge des personnes infectées par les virus de l'hépatite B ou de l'hépatite C. Rapport de recommandations 2014. D. Dhumeaux (sous la direction de). ANRS - AFEF, rapport d'experts hépatites, ANRS/AFEF 2014, 537 pages.
Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/Rapport_Prise_en_charge_Hepatites_2014.pdf (consulté le 28/01/2016).

- [11] Beasley RP, *et al.* Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. *Lancet* 1983; 2(8359):1099-102.
- [12] Beasley RP, *et al.* Efficacy of hepatitis B immune globulin for prevention of perinatal transmission of the hepatitis B virus carrier state: final report of a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Hepatology* 1983; 3: 135-41.
- [13] Sellier P, *et al.* *J Hepatol* 2013; 58(Suppl 1):S175.
- [14] Wen WH, *et al.* Mother-to-infant transmission of hepatitis B virus infection: significance of maternal viral load and strategies for intervention. *J Hepatol* 2013; 59(1): 24-30.
- [15] CDC. Guidance for evaluating health-care personnel for hepatitis B virus protection and for administering postexposure management. *MMWR* 2013; 62(RR 10): 1-24.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/pdf/rr/rr6210.pdf> (consulté le 28/01/2016).

4 - Infections invasives à méningocoque (IIM)

4.1- Généralités sur la transmission du méningocoque

Les infections invasives à méningocoque (IIM) à *Neisseria meningitidis* sont à déclaration obligatoire. Leur surveillance est un enjeu de santé publique à cause de leur expansion épidémique potentielle. *N. meningitidis* est une espèce bactérienne étroitement adaptée à l'homme, qui en est le seul réservoir connu et le seul hôte naturellement sensible [1]. Elle se présente le plus souvent comme une espèce bactérienne commensale du rhinopharynx (portage asymptomatique chez 10 % de la population générale) [2]. La transmission du méningocoque est aérogène, par des gouttelettes des sécrétions rhino-pharyngées, classiquement après une **exposition de plus d'une heure et à courte distance (<1 mètre) face à face**. C'est la distance que peuvent parcourir des gouttelettes de 10 microns avant de s'évaporer ou de tomber par leur gravité. La taille de 10 microns de ces gouttelettes limite leur progression dans l'arbre respiratoire et entraîne leur rétention au niveau du rhinopharynx (porte d'entrée du méningocoque) [3]. L'acquisition d'un méningocoque conduit le plus souvent à un portage asymptomatique (souches de portage). L'immunité systémique anti-méningococcique se développe dans les 10-14 jours suivant l'acquisition de meningococci et elle est évaluée par les mesures d'activité bactéricide dans le sérum (*SBA*, *Serum Bactericidal Activity*) [4]. Occasionnellement, l'acquisition est suivie d'une infection invasive et c'est le cas notamment lors de l'acquisition d'une souche virulente (souches invasives) [5].

En général, les souches de portage et les souches invasives sont différentes sur les plans phénotypique et génotypique [6]. La période d'incubation est de trois à cinq jours selon les estimations basées sur des cas d'IIM acquis au laboratoire, à partir des grappes des cas et à partir des cas d'IIM parmi les recrues militaires [7-9].

Comme la transmission est directe de personne à personne par les gouttelettes, le risque de l'acquisition d'une souche invasive est plus élevé autour d'un cas d'IIM lors d'un contact à risque.

4.2 - Quel est le type de contact à risque ?

Les critères d'un contact à risque ont été définis dans l'instruction de la Direction générale de la santé (DGS) relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque [10]. Brièvement, **un sujet contact est une personne ayant été exposée directement aux sécrétions rhino-pharyngées d'un cas dans les dix jours précédant son hospitalisation**. Il s'agit principalement des personnes qui vivent ou sont gardées sous le même toit que le cas index pendant sa période de contagiosité.

Dans les autres circonstances, l'évaluation du risque doit prendre en compte l'ensemble des critères suivants :

- **La proximité** : la transmission des sécrétions rhino-pharyngées est facilitée par une distance de moins d'un mètre.
- **Le type de contact** : il s'agit uniquement de contacts en face à face.
- **La durée** : à moins d'un mètre, la probabilité de transmission des sécrétions rhino-pharyngées augmente avec la durée du contact.
- Lors d'un contact intime « bouche à bouche », la durée importe peu.

Ce sont les enquêtes réalisées par les agences régionales de santé (ARS) concernées qui identifient les sujets à risque.

4.3 - Les sujets contacts d'un cas d'IIM ont-ils un risque post exposition plus élevé aux IIM que la population générale (cas secondaires) ?

La majorité des cas d'IIM survient de manière sporadique ; en France les cas secondaires représentent moins de 2 % des cas [11]. Cependant, les taux d'attaque sont significativement plus élevés parmi les sujets contacts en post-exposition que les taux d'incidence dans la population générale pour les mêmes groupes d'âge [12-14]. Chez les

sujets de contacts familiaux le risque relatif est le plus élevé pendant la première semaine après le contact avec le cas index et peut être multiplié par 1 200 mais décroît rapidement au cours des semaines suivantes [12].

4.4 - Quels sont les objectifs de la prophylaxie ?

La prophylaxie contre les IIM repose sur deux volets [10] : l'antibioprophylaxie et la vaccination.

4.4.1 - L'antibioprophylaxie

L'antibioprophylaxie **doit être administrée en urgence**. Elle a pour objectifs d'éradiquer le portage et/ou l'acquisition du portage de la souche virulente chez les sujets contacts du cas index, de réduire le risque des cas secondaires et de prévenir la diffusion d'une souche virulente dans la population. **L'antibioprophylaxie concerne l'ensemble des sujets contacts identifiés, quel que soit leur statut vaccinal** [10].

4.4.2 - La vaccination

Lorsque la souche responsable du cas est d'un séro groupe contre lequel il existe un vaccin (vaccin conjugué C si séro groupe C ; vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W si séro groupe A, C, Y ou W), la vaccination vise à réduire le risque de cas secondaires tardifs chez les contacts familiaux qui ont d'autant plus de risque de survenir qu'il existe une susceptibilité génétique dans la famille, d'une exposition prolongée à la souche virulente et de facteurs environnementaux [10]. **La vaccination avec le vaccin Bexsero® n'est pas recommandée autour d'un cas d'IIM B** [10]. Cependant, cette vaccination est recommandée dans des cas particulier lorsqu'il s'agit des cas groupés et selon les critères définis dans l'avis du HCSP [15].

4.5 - Une prophylaxie est-elle capable de réduire le risque d'attaque d'IIM chez les sujets contacts ?

En ce qui concerne l'antibioprophylaxie, il existe des essais contrôlés randomisés (ECR) sur l'efficacité de différents antibiotiques en prophylaxie des IIM et pour l'éradication du méningocoque [16,17]. Lors de ces études, aucun cas de méningococcie n'était observé. Cela rend ces études inutilisables pour évaluer l'efficacité en matière de prévention de la maladie [18]. Plusieurs études observationnelles [19-22] réalisées chez les sujets contacts montrent une réduction du risque relatif à des valeurs entre 0,02 et 0,33 mais avec des limites supérieures de l'intervalle de confiance à 95% qui sont supérieures à 1 pour chacune de ces études. Cependant, une analyse combinée des ces études « homogènes » donne un risque relatif de 0,15 avec un intervalle de confiance de 0,031-0,59 [23].

L'impact de la vaccination sur la survenue des cas d'IIM secondaires n'a pas été étudié par des essais contrôlés randomisés [24]. Cependant, des études observationnelles en Europe et aux Etats-Unis ont estimé le taux d'attaque après une antibioprophylaxie correcte (sans vaccination) à 1,1 par 1 000 (IC 95% : 0,7-1,7) [24]. Ce taux reste donc 10 fois plus élevé que celui de la population générale. Cela suggère un bénéfice possible de la vaccination en post-exposition en plus de l'antibioprophylaxie (lorsqu'il s'agit d'un séro groupe vaccinal). De plus, 74 % des pays en Europe recommandent la vaccination en post-exposition [23].

Pour les schémas de vaccination voir l'instruction de la Direction générale de la santé relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque [10].

Au total, la prophylaxie contre les infections invasives à méningocoques repose sur :

- **l'antibioprophylaxie des sujets contacts identifiés, quel que soit leur statut vaccinal ;**
- **la vaccination des sujets à partir de l'âge de 1 an, au contact d'un cas infecté par les méningocoques A, C, Y et W.**

Tableau 4 - Récapitulatif de la vaccination antiméningococcique autour d'un cas d'IIM

Sérogroupe du cas index d'IIM	Contact sans antécédent de vaccination	Contact avec antécédent de vaccination contre le sérogroupe correspondant au cas index
IIM C	<i>Vaccin conjugué C</i> - <i>Nourrisson de 2 mois à 12 mois</i> : deux injections suivies d'un rappel au cours de la deuxième année - <i>A partir de 12 mois</i> : une seule injection	✎ <i>Si vacciné depuis plus de cinq ans avec un vaccin conjugué</i> : - Rappel si l'âge était de moins de 5 ans à la première vaccination. - Pas d'injection si l'âge était de plus de 5 ans à la première vaccination. ✎ <i>Si vacciné depuis moins de cinq ans avec un vaccin conjugué</i> : Pas de rappel
		<i>Si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (bivalent A+C ou tétravalent A/C/Y/W135)</i> : ⇒ Revaccination (une dose de conjugué C)
IIM A	<i>Nourrissons de 6 mois à 11 mois révolus</i> ⇒ une dose de vaccin non conjugué bivalent A+C	
	<i>A partir de 12 mois</i> ⇒ une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135	<i>A partir de 12 mois</i> ⇒ - Rappel si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (une dose de conjugué tétravalent A/C/Y/W135) - Pas de rappel si vacciné avec un vaccin tétravalent conjugué
IIM Y ou W	<i>A partir de 12 mois</i> ⇒ une dose de vaccin conjugué tétravalent A/C/Y/W135	<i>A partir de 12 mois</i> ⇒ Rappel si vacciné depuis plus de trois ans avec un vaccin non conjugué (une dose de conjugué tétravalent A/C/Y/W135)
IIM B	Pas de vaccination sauf recommandation particulière²⁷	Pas de vaccination sauf recommandation particulière

Références

- [1] Rosenstein NE, *et al.* Meningococcal disease. N Engl J Med 2001; 344(18):1378-88.
- [2] Yazdankhah SP, Caugant DA. *Neisseria meningitidis*: an overview of the carriage state. J Med Microbiol 2004; 53(Pt 9): 821-32.
- [3] Xie X, *et al.* How far droplets can move in indoor environments--revisiting the Wells evaporation-falling curve. Indoor Air 2007; 17(3): 211-25.
- [4] Goldschneider I, *et al.* Human immunity to the meningococcus. II. Development of natural immunity. J Exp Med 1969; 129(6): 1327-48.
- [5] Taha MK, *et al.* The duality of virulence and transmissibility in *Neisseria meningitidis*. Trends Microbiol 2002;10(8): 376-82.
- [6] Lemee L, *et al.* Genetic diversity and levels of expression of factor H binding protein among carriage isolates of *Neisseria meningitidis*. PLoS One 2014;9(9):e107240.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4172500/pdf/pone.0107240.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [7] Boutet R, *et al.* Risk of laboratory-acquired meningococcal disease. J Hosp Infect 2001; 49(4): 282-84.
- [8] Orr H, *et al.* Cluster of meningococcal disease in rugby match spectators. Commun Dis Public Health 2001; 4(4): 316-18.
- [9] Edwards EA, *et al.* Immunological investigations of meningococcal disease. III. Brevity of group C acquisition prior to disease occurrence. Scand J Infect Dis 1977; 9(2): 105-10.
- [10] Direction générale de la santé. Instruction N° DGS/RI1/DUS/2014/301 du 24 octobre 2014 relative à la prophylaxie des infections invasives à méningocoque.
Disponible sur http://social-sante.gouv.fr/IMG/pdf/cir_38936.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [11] Parent du Châtelet I, *et al.* Les infections invasives à méningocoques en France en 2008. Bull Epidemiol Hebd 2009; 46-47: 489-93.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2009/46_47/beh_46_47_2009.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [12] Hastings L, *et al.* A retrospective survey of clusters of meningococcal disease in England and Wales, 1993 to 1995: estimated risks of further cases in household and educational settings. Commun Dis Rep CDR Rev 1997; 7(13): R195-200.
- [13] De Wals P, *et al.* Meningococcal disease in Belgium. Secondary attack rate among household, day-care nursery and pre-elementary school contacts. J Infect 1981; 3(1 Suppl): 53-61.
- [14] Olivares R, Hubert B. Clusters of meningococcal disease in France (1987-1988). Eur J Epidemiol 1992; 8(5): 737-42.
- [15] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à l'utilisation du vaccin Bexsero® (Novartis Vaccines and Diagnostics). 25 octobre 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=386> (consulté le 23/11/2015).
- [16] ZalmanoviciTrestioreanu A, *et al.* Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev 2011; 8: CD004785.
- [17] ZalmanoviciTrestioreanu A, *et al.* Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev 2013; 10: CD004785.
- [18] Fraser A, *et al.* Antibiotics for preventing meningococcal infections. Cochrane Database Syst Rev 2006; 4: CD004785.

- [19] Samuelsson S, *et al.* Prevention of secondary cases of meningococcal disease in Denmark. *Epidemiol Infect* 2000; 124(3): 433-40.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2810929/pdf/10982067.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [20] Scholten RJ, *et al.* [Secondary cases of meningococcal disease in The Netherlands, 1989-1990; a reappraisal of chemoprophylaxis]. *Ned Tijdschr Geneesk* 1993; 137(30): 1505-508.
- [21] Stefanoff P, *et al.* The detection of meningococcal household clusters and their prophylaxis in the changing epidemiological situation of invasive meningococcal disease in Poland, 2003-2006. *Euro Surveill* 2008; 13(10).
Disponible sur <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=8059> (consulté le 23/11/2015).
- [22] CDC. Analysis of endemic meningococcal disease by serogroup and evaluation of chemoprophylaxis. *J Infect Dis* 1976; 134(2): 201-204.
- [23] ECDC. Public health management of sporadic cases of invasive meningococcal disease and their contacts. Stockholm: ECDC; 2010.
Disponible sur http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1010_GUI_Meningococcal_guidance.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [24] Hoek MR, *et al.* Effectiveness of vaccinating household contacts in addition to chemoprophylaxis after a case of meningococcal disease: a systematic review. *Epidemiol Infect* 2008; 136(11): 1441-47.

5 - Rage

La prophylaxie de la rage en post-exposition (PPE) repose sur le nettoyage de la plaie, sur l'administration du vaccin, que la personne ait eu ou non une vaccination antérieure, et sur l'administration éventuelle d'immunoglobulines en cas d'exposition particulièrement à risque notamment après toutes morsures de chauves-souris.

5.1 - Situation épidémiologique

5.1.1 - Epidémiologie de la rage animale

La rage est une zoonose virale due à un lyssavirus qui se caractérise par une encéphalite inéluctablement mortelle une fois les signes cliniques déclarés. Elle est présente de manière enzootique dans plus de 100 pays et on estime qu'elle est responsable d'environ 59 000 décès dans le monde dont 99 % surviennent en Asie et en Afrique et plus de 99 % en lien avec une rage canine [1].

Les carnivores terrestres, principalement le chien dans les pays tropicaux et le renard roux en Europe ainsi que les chauves-souris (chiroptères), constituent les réservoirs du virus.

En Europe au 20^e siècle, la rage vulpine liée à l'espèce virus de la rage (RABV) au sein des lyssavirus sévissait de manière endémique jusqu'à ce que des largages d'appâts vaccinaux par hélicoptère permettent de la contrôler. Le dernier cas de rage vulpine autochtone en France a été diagnostiqué en 1998.

Cependant, du fait de la persistance de la rage en Europe de l'Est, la situation épidémiologique de la maladie est fragile. Des passages transfrontaliers de renards sauvages ont conduit à une réintroduction de la rage vulpine en Italie en 2008, en Macédoine en 2011 et en Grèce en 2012.

En France, de 2011 à 2014, les cas de rage animale sont principalement observés chez des chauves-souris (75 cas), infectées par des lyssavirus de chauves-souris européennes de type 1 (European Bat Lyssavirus Type 1, EBLV-1). Néanmoins, quelques cas de carnivores domestiques infectés par les lyssavirus de l'espèce virus de la rage (RABV) et illégalement importés (10 cas depuis 2001) sont régulièrement rapportés malgré la mise en place d'une réglementation stricte. Enfin, il faut noter deux cas survenus chez des chats porteurs du virus EBLV-1 et un cas en 2015 chez un chiot en Guyane porteur du variant desmodin du virus RABV.

5.1.2 - Epidémiologie de la rage humaine en France

La rage humaine en France est désormais une maladie d'importation et on dénombre 22 cas de 1970 à 2014 inclus. Près de la moitié sont survenus chez des enfants âgés de 3 à 10 ans, 85 % provenaient d'Afrique (Gabon, Mali, Algérie, Maroc), 90 % étaient dus à des morsures de chien. Le seul cas autochtone est survenu en 2008 en Guyane chez un homme infecté par un virus rabique desmodin (virus de chauve-souris hématophage d'Amérique latine). Le dernier cas d'importation a été identifié en 2014 chez un patient hospitalisé pour une encéphalite hémorragique de retour du Mali et pour lequel aucune exposition à risque précise n'a pu être identifiée (interrogatoire impossible, patient inconscient au moment de la suspicion diagnostique) [2].

Aucun cas humains en lien avec les lyssavirus des espèces EBLV-1 et EBLV-2 circulant chez les chauves-souris n'a été rapporté en France métropolitaine alors que cinq cas (dont deux non confirmés biologiquement) ont été reportés dans toute l'Europe depuis 1951.

5.2 - Modalités de transmission

La rage est une zoonose d'incubation longue qui se transmet dans l'immense majorité des cas par morsures, griffures, léchage sur une peau lésée ou sur une muqueuse par un animal enragé en phase d'excrétion salivaire. L'excrétion salivaire du virus chez l'animal débute avant l'apparition des symptômes de rage (la période à risque est établie de manière

réglementaire à 15 jours avant l'apparition des symptômes chez les carnivores domestiques et 30 jours chez les animaux sauvages). Des cas exceptionnels de transmission chez des humains liés à des greffes de tissus, de cornées et d'organes solides ont été rapportés [3].

5.3 - Clinique

La période d'incubation dure classiquement de trois semaines à trois mois, mais peut être plus longue.

L'incubation est d'autant plus courte que les morsures sont profondes, multiples, proches des mains, de la face ou présentant un contact direct avec le système nerveux central. Les deux formes cliniques classiques, forme encéphalique « rage furieuse » avec troubles du comportement, hyperactivité, hydrophobie ou aérophobie et convulsions généralisées et forme « paralytique » sont marquées par un tableau neurologique d'évolution constamment fatale dans la quasi-totalité des cas, même en cas de traitement qui reste symptomatique et palliatif.

5.4 - Les vaccins antirabiques

En France, deux vaccins purifiés et préparés à partir de souches de lyssavirus de l'espèce RABV sont disponibles :

- **Vaccin rabique Pasteur®** : vaccin inactivé produit sur culture de cellules de lignée continue Vero, utilisant la souche virale Wistar-Pitman Moore 1503 3M. L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en seringue préremplie (0,5 ml). C'est le vaccin le plus utilisé.
- **Rabipur®** : vaccin inactivé et purifié fabriqué à partir de la souche virale (souche Flury LEP) reproduite dans des cultures de cellules embryonnaires de poulet. L'activité protectrice du vaccin est supérieure ou égale à 2,5 UI par dose. Il se présente sous forme d'une poudre en flacon et d'un solvant en ampoule avec ou sans seringue jetable (1 ml).

Ces vaccins sont administrés par voie intramusculaire dans le deltoïde (ou en sous-cutané si le patient est sous anticoagulants) ou dans la région antéro-latérale de la cuisse chez le petit enfant.

Il n'existe aucune contre-indication au traitement post-exposition.

Ces vaccins peuvent être administrés aux femmes enceintes ou qui allaitent lorsqu'un traitement post-exposition est nécessaire.

Ces vaccins induisent une réponse rapide et de grande ampleur en anticorps antirabiques neutralisants dirigés contre la glycoprotéine virale. Le titre minimum de 0,5 UI/ml de sérum, mesuré par l'épreuve de réduction des foyers de fluorescence (RFFIT) ou par l'épreuve de neutralisation virale par anticorps fluorescents (test FAVN), est communément admis comme le taux d'anticorps indiquant une séroconversion correcte dans le cadre de la protection vis-à-vis des RABV. Chez les personnes vaccinées en bonne santé, ce niveau doit être atteint dans la plupart des cas au 14^{ème} jour du schéma prophylactique post-exposition, avec ou sans administration simultanée d'immunoglobuline antirabique et indépendamment de l'âge [3-5]. Toutefois, il n'existe pas de validation scientifique de la valeur protectrice de ces titres en cas d'exposition aux lyssavirus des chauves-souris d'Europe (espèces EBLV-1 et EBLV-2). Des études ont montré que si ces vaccins génèrent dans 100 % des cas une séroconversion significative vis-à-vis de la souche RABV d'épreuve CVS (« Challenge Virus Strain »), il en est autrement vis-à-vis des lyssavirus EBLV1; un taux significatif d'anticorps neutralisant n'étant obtenu qu'un mois après le début du traitement chez 70 à 100 % des patients [6,7]. En cas d'exposition aux lyssavirus des chauves-souris d'Europe, en raison d'une absence de protection croisée complète, le seuil de séroconversion préconisé en France par un groupe d'experts est donc plus élevé (1 UI/ml) [8].

Des études menées en Thaïlande et dans plusieurs autres pays d'Asie du Sud-est ont déterminé l'immunogénicité et l'efficacité de ces vaccins à la fois dans les contextes de la vaccination préventive et de la prophylaxie post-exposition. Elles ont clairement démontré la faisabilité d'une administration intramusculaire de ces vaccins dans toutes les tranches d'âges, y compris chez les nourrissons [9,10]. Qu'ils soient utilisés avant ou après une exposition, ces vaccins induisent une réponse en anticorps suffisante chez pratiquement tous les sujets. L'administration sans délai d'un vaccin après l'exposition, combinée à un parage correct des plaies et si besoin, à l'administration simultanée d'immunoglobuline antirabique, permet presque invariablement de prévenir la rage, même après une exposition à haut risque [11]. Cependant, un retard dans le démarrage de la prophylaxie ou une administration incomplète ou incorrecte de celle-ci peut entraîner un échec de la prophylaxie et l'apparition de la maladie suivie de la mort du patient, notamment en cas de morsures dans des parties du corps fortement innervées telles que la tête, le cou ou les mains, ou dans le contexte de blessures multiples [12]. Quelques cas rares d'échec vrai ont été rapportés après le traitement de patients dans les règles de l'art [13].

Concernant le profil de sécurité d'emploi des vaccins rabiques disponibles en France, l'ensemble des données de pharmacovigilance associées à celles de la littérature permet de confirmer la bonne tolérance de ces vaccins (taux de notification de cas de pharmacovigilance pour 100 000 doses vaccinales vendues dans le monde sur cinq années compris entre 0,4 et 3,6).

Les effets indésirables graves, de nature principalement allergique ou neurologique, sont très rares [3].

5.5 - Les immunoglobulines antirabiques

5.5.1 - Les immunoglobulines antirabiques humaines

Les immunoglobulines antirabiques sont disponibles en France exclusivement dans les centres antirabiques. La spécialité Imogam Rage® (laboratoire Sanofi Pasteur) d'origine humaine est issue de plasma humain hyperimmun et dosées au minimum à 150 UI par ml. Elles se présentent en flacon de 2 ou 10 ml. La dose recommandée d'immunoglobulines humaines antirabiques est une administration unique de 20 UI/kg de poids corporel au moment de l'administration de la première dose de vaccin chez l'enfant et l'adulte.

Imogam Rage® a une clairance relativement faible (demi-vie d'environ 21 jours), de sorte qu'elle reste préférable aux immunoglobulines équine, notamment en cas d'expositions sévères multiples et de morsures à la tête, à la face et aux mains.

Il est préférable d'injecter les immunoglobulines au site de la blessure en infiltrant soigneusement et en profondeur dans et autour de la blessure. Tout surplus doit être administré par voie intramusculaire à un site anatomique distant de celui du vaccin. A défaut, en cas de plaies multiples, il est possible de diluer les immunoglobulines pour infiltrer toutes les plaies.

Les immunoglobulines humaines sont très bien tolérées et elles contiennent une petite quantité d'IgA. Des individus ayant un déficit en IgA peuvent développer des Ac anti IgA et présenter une réaction anaphylactique après injection (six cas d'allergie rapportés dans la base européenne de pharmacovigilance entre 2010 et 2015).

D'autres effets indésirables ont été observés : tachycardie, hypotension, nausées, prurit généralisé, rash ainsi que des réactions localisées au site d'injection.

L'administration d'immunoglobulines antirabiques peut interférer avec la mise en place de la réponse immunitaire dirigée contre les vaccins à virus vivants atténués tels que les virus de la rubéole, des oreillons, de la varicelle et ce pendant une période pouvant aller jusqu'à trois mois, voire quatre mois pour le virus de la rougeole. Si le patient a reçu des vaccins vivants atténués au cours des deux semaines précédentes, un contrôle des taux d'Ac protecteurs post vaccinaux peut s'avérer utile afin de déterminer si une dose vaccinale supplémentaire est nécessaire.

5.5.2 - Les immunoglobulines équine rabiques

Plusieurs ruptures d'approvisionnement d'Imogam Rage® sont survenues au cours de ces dernières années. Lorsque ce produit est indisponible, il convient d'utiliser des immunoglobulines équine, même si elles ont une clairance plus rapide que les immunoglobulines antirabiques humaines. Le laboratoire Sanofi Pasteur commercialise également des unités de Favirab®, fragment (Fab)2 d'immunoglobulines équine rabiques initialement destinées au marché international et dosées à 200-400 UI par ml. Elles se présentent en flacon de 5 ml. La dose recommandée est de 40 UI/kg de poids corporel au moment de l'administration de la première dose de vaccin chez l'enfant et l'adulte. En cas de blessures multiples, la dose de Favirab®, comme pour Imogam Rage® peut être diluée 2 à 3 fois dans une solution de sérum physiologique si le volume de la dose calculée est insuffisant pour permettre l'infiltration de toutes les plaies.

Les nouvelles préparations d'immunoglobulines équine sont actives, hautement purifiées et sûres (et considérablement moins coûteuses que l'immunoglobuline antirabique humaine). La fréquence et la gravité des accidents allergiques dus aux immunoglobulines équine ont été réduites par l'utilisation des produits actuels purifiés en fractions spécifiques. Elles sont néanmoins d'origine hétérologue et comportent un faible risque de réaction anaphylactique (1/45 000) avec deux cas d'anaphylaxie et quatre cas d'allergie rapportés dans la base européenne de pharmacovigilance [13,14]. Il n'est pas justifié scientifiquement de pratiquer un test cutané avant l'administration d'immunoglobuline équine car un tel test ne permet pas de prévoir les réactions et l'immunoglobuline doit être administrée quel que soit le résultat du test [15]. Le médecin traitant doit être préparé à prendre en charge une anaphylaxie qui, malgré sa rareté, peut intervenir à un stade quelconque de l'administration.

5.6 - Les schémas de prophylaxie post-exposition selon les situations

Le traitement local des lésions est le préalable urgent et essentiel : lavage et détergence des lésions (eau et savon), désinfection (chlorhexidine, dérivés iodés...), parage et sutures si le préjudice est fonctionnel ou esthétique.

Le traitement antirabique après exposition comprend une série d'injections de vaccin associé dans certains cas à une sérothérapie.

Les indications du traitement antirabique après exposition ont été définies dans le 8^{ème} rapport du Comité OMS d'Experts de la Rage de 1992 [16]. Ces recommandations ont fait l'objet d'une révision parue depuis dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire (REH) de l'OMS en 2010 [16] et dans le N°982 des rapports techniques de l'OMS en 2013 [17] (Tableau 5).

En France, si l'exposition aux virus des chauves-souris européennes justifie toujours la prescription d'une vaccination et d'immunoglobulines antirabiques quelle que soit la catégorie de l'exposition, la conduite à tenir en cas de morsures de chien ou de chat n'est pas aussi systématique.

Tableau 5 - Conduite à tenir pour le traitement après exposition
(D'après : *Vaccins antirabiques : note d'information de l'OMS [16,17]*).

Catégorie	Nature du contact avec un animal sauvage ^a ou domestique présumé enragé, ou dont la rage a été confirmée, ou encore un animal qui ne peut pas être placé en observation	Traitement recommandé
I	Contact ou alimentation de l'animal Léchage sur peau intacte (c'est-à-dire : pas d'exposition)	Aucun si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	Mordillage de la peau découverte Griffures bénignes ou excoriations, sans saignement	Administer le vaccin immédiatement Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 15 jours d'observation ^c ou si après euthanasie la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative
III	Morsure(s) ou griffure(s) ayant traversé le derme, contamination des muqueuses par la salive après léchage, léchage d'une peau érodée, exposition à des chauves-souris	Administer immédiatement des immunoglobulines et le vaccin antirabique ^b Arrêter le traitement si l'animal est en bonne santé après 15 jours d'observation ^c ou si après euthanasie, la recherche de la rage par les techniques de laboratoire appropriées est négative

^a Un contact avec des rongeurs, des lapins ou des lièvres n'exige pour ainsi dire jamais de traitement antirabique spécifique.

^b S'il s'agit d'un chat ou d'un chien apparemment en bonne santé résidant dans un secteur à faible risque ou en provenant, et qu'il est placé en observation, on pourra alors retarder la mise en route du traitement.

^c Cette durée d'observation ne s'applique qu'aux chats et aux chiens. A l'exception des espèces en voie de disparition ou menacées, les animaux domestiques et les animaux sauvages présumés enragés seront euthanasiés et leurs tissus examinés par les techniques de laboratoire appropriées. Cette durée d'observation a été allongée de 10 à 15 jours selon la législation française

La prophylaxie de la rage humaine repose aussi sur la surveillance animale. Si l'animal mordeur (au sens large du mot mordeur) peut faire l'objet d'une surveillance satisfaisante conformément à la loi, ou si l'animal est abattu par décision de la direction départementale de la protection des populations (DDPP) avec analyse de l'encéphale, les délais d'incubation et de réponse du CNR permettent de différer le début du protocole au résultat soit de l'analyse, soit de la surveillance du mordeur.

La France métropolitaine est officiellement déclarée libre de rage des animaux terrestres non volants par l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE) depuis 2010.

Compte tenu de ce statut indemne de rage terrestre, trois attitudes seraient théoriquement possibles, en métropole en cas de morsure par un chien ou un chat impossible à surveiller :

- considérer le risque rabique comme nul et en conséquence n'administrer aucune prophylaxie post-exposition quel que soit le degré de morsures ;
- considérer qu'un risque minime mais gravissime subsiste et en conséquence appliquer les recommandations internationales impliquant parfois l'utilisation d'immunoglobulines ;
- considérer qu'un risque ne peut pas être totalement exclu mais qu'il est faible et en conséquence vacciner contre la rage, sans associer d'immunoglobulines (que la morsure soit de catégorie II ou même III).

En absence de recommandations officielles nationales, la décision revient au praticien du Centre antirabique (CAR) en charge du patient avec une certaine hétérogénéité des pratiques selon les CAR aussi bien en termes d'activité qu'en termes d'attitude de prise en charge [19].

Les prophylaxies post-exposition prescrites suite à un contact avec un animal sauvage sur le sol français restent élevées puisqu'en 2014, ce sont 3 290 personnes (45 %) qui ont reçu une PPE parmi les 7 335 qui ont consulté les CAR [20]. Ces pratiques ne sont pas justifiées par l'épidémiologie et devraient être abandonnées (contact avec des rongeurs, des renards ou des sangliers par exemple).

En France, le chien reste la principale source d'exposition au virus rabique chez les consultants (environ 60 %, suivi par le chat, 20 %). Compte tenu de la très grande faiblesse du risque d'être exposé au virus de la rage après morsure par un chat en France, plusieurs CAR ont décidé de ne plus pratiquer de prophylaxie post-exposition dans ce cas [21].

Une étude française récente a estimé que le risque de contracter la rage serait de $1,16 \times 10^{-7}$ après morsure de grade III par un chien errant en France métropolitaine. Hors le risque d'accident mortel de la voie publique pour se rendre au CAR serait bien plus élevé de l'ordre de $1,5 \times 10^{-3}$. De plus, les coûts induits en cas du maintien de la PPE par le protocole Zagreb sont estimés à plus de 500 000 €. Ainsi, dans le contexte actuel, la balance bénéfice-risque et *a fortiori* le rapport coût-efficacité n'apparaît pas en faveur de la PPE après exposition d'un chien errant en métropole [22].

L'exposition aux chauves-souris est responsable d'environ 6 % des PPE. Parmi les expositions aux chauves-souris, plus de 40 % ont lieu en Guyane et 5 % à 10 % à l'étranger.

5.6.1 - Prophylaxie post-exposition applicable aux personnes non antérieurement vaccinées

Le schéma de vaccination post-exposition repose sur l'injection de doses de 1 ml ou 0,5 ml (volume dépendant du type de vaccin) dans le muscle deltoïde (ou la face ante-latérale de la cuisse pour les enfants de <2 ans) chez les patients ayant subi une exposition de catégorie II ou III.

Deux protocoles de traitement après exposition sont actuellement validés par les Comités d'experts de l'OMS, avec un schéma à 5 ou 4 doses :

- **le schéma à cinq doses dit protocole de « Essen »** comprend cinq injections de vaccin aux jours 0, 3, 7, 14 et 28 (le jour 0 étant le premier jour du traitement qui doit commencer le plus tôt possible après l'exposition, de façon optimale le jour même) ;
- **le schéma à quatre doses, dit protocole de « Zagreb »**, prévoit l'administration de deux doses au jour 0 (une dans chacun des deux deltoïdes ou sites de la cuisse), puis une injection aux jours 7 et 21. Ce protocole est largement utilisé en France et en Europe.

Lorsqu'elles sont indiquées, les immunoglobulines antirabiques doivent être administrées au mieux en même temps que la première injection de vaccin. Les immunoglobulines ne doivent pas être injectées après le 7^e jour du traitement vaccinal. Si possible, toute la dose doit être infiltrée au niveau des morsures, même si les plaies sont cicatrisées. Si cela n'est pas possible, le reste de la dose doit être injecté par voie intramusculaire dans un point éloigné du lieu d'injection du vaccin. La posologie est de 40 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine équine et de 20 UI/kg de poids corporel pour les immunoglobulines d'origine humaine. Lors de l'utilisation des immunoglobulines antirabiques d'origine équine, des précautions doivent être prises surtout chez les sujets allergiques. Dans tous les cas, adrénaline et corticoïdes doivent être disponibles pour le traitement d'une réaction anaphylactique éventuelle.

5.6.2 - Prophylaxie post-exposition applicable aux personnes antérieurement vaccinées

Règle générale : chez un sujet préalablement vacciné contre la rage préventivement ou dans le cadre d'un traitement antérieur, lors d'une exposition ultérieure, seuls deux rappels de vaccin effectués à trois jours d'intervalle sont nécessaires. Les immunoglobulines ne sont pas indiquées. Ceci est très important car il est difficile voire impossible de se procurer ces produits dans de nombreuses régions du monde du fait de leur rareté et de leur coût. La vaccination avant exposition permet de simplifier le traitement en cas de contamination (deux doses de rappel au lieu de cinq injections de vaccin, sans injection d'immunoglobulines). De plus, la stimulation immunitaire étant de type anamnétique, un taux d'anticorps élevé est rapidement atteint ce qui est capital dans les cas de contamination sévère avec incubation courte [23].

Cas particulier des chiroptérologues : conduite à tenir suite à l'exposition aux virus des Chiroptères (voir le rapport du Conseil supérieur d'hygiène publique de France) cité en référence de l'avis du 14 janvier 2005 [8]).

Pour les chiroptérologues déjà vaccinés de façon préventive (selon les recommandations en vigueur), il est impérativement recommandé de pratiquer un rappel de vaccin immédiat et deux modalités peuvent se présenter :

- on dispose d'un résultat sérologique antérieur datant de moins d'un an supérieur ou égal à 1 UI/ml : une dose de vaccin sera administrée à J0, et un contrôle sérologique effectué après J15 ;
- on ne dispose pas de ce résultat sérologique ou le résultat est inférieur à 1 UI/ml : deux doses de vaccin seront administrées, l'une à J0, l'autre à J3 et une prise de sang sera pratiquée à J7 pour contrôler les anticorps antirabiques et évaluer la suite de la prise en charge thérapeutique (poursuite ou non du protocole post-exposition).

En cas de résultat sérologique insuffisant (inférieur à 1 UI/ml), le protocole vaccinal post-exposition sera poursuivi et un contrôle sérologique effectué au minimum 15 jours après la fin du traitement.

Dans le cas particulier de personnes exposées fréquemment (c'est-à-dire de chiroptérologues mordus de manière récurrente, du fait de la pratique de cette activité de loisirs qui peut être hebdomadaire), il paraît illusoire voire contreproductif de proposer un rappel à chaque exposition (surtout hebdomadaire), d'autant que les conséquences d'injections itératives pour la santé de ces personnes ne sont pas connues. Ces personnes se contaminant régulièrement devraient être fortement sensibilisées aux moyens de se protéger voire être dissuadées de manipuler des chauves-souris. Il est néanmoins indispensable que ces personnes soient suivies par un centre antirabique (CAR). Ces situations constituent des cas particuliers pour lesquels aucune donnée ou étude ne permet de proposer une conduite à tenir générale applicable dans tous les cas de figure. Une attitude thérapeutique doit être décidée au cas par cas par le CAR en relation avec le CNR en attendant la disponibilité de données scientifiques sur l'évolution du titre en anticorps chez ces personnes et particulièrement de la correspondance entre les titres obtenus envers les souches de RABV et les titres envers les isolats de type EBLV de chauves-souris.

5.6.3 - Prophylaxie post-exposition applicable aux personnes immunodéprimées

Chez les sujets immunodéprimés, y compris les personnes vivant avec le VIH, ayant subi une exposition de catégorie II ou III, l'administration par voie intramusculaire d'une série complète de cinq doses de vaccin, associée au parage complet des plaies et à une infiltration locale avec de l'immunoglobuline antirabique humaine, est nécessaire.

Dans la mesure du possible, la réponse en anticorps antirabiques neutralisants doit être déterminée 2-4 semaines après la vaccination pour évaluer la nécessité d'une dose supplémentaire de vaccin.

5.6.4 - La surveillance sérologique

La surveillance sérologique de la vaccination antirabique après exposition est indiquée :

- chez les chiroptérologues ;
- chez les personnes immunodéprimées, les personnes vivant avec le VIH, les personnes traitées par corticothérapie, immunosuppresseurs, chimiothérapie anticancéreuse, les personnes atteintes d'affections immunodéprimantes autres (telles qu'insuffisance hépatique, rénale...) ;
- chez les personnes qui reçoivent une chimioprophylaxie antipaludique, notamment par chloroquine, dont il a été montré qu'elle pouvait diminuer la réponse en anticorps antirabiques ;
- chez les personnes âgées, les femmes enceintes.

Un titrage d'anticorps antirabiques sera prescrit en fin de traitement. Selon les résultats, si le titre en anticorps est insuffisant, une ou plusieurs injections de vaccins supplémentaires peuvent être pratiquées.

La surveillance sérologique est pratiquée sur sérum après prélèvement du sang complet sur tube sec. La méthode de référence est une méthode de séroneutralisation (réduction de foyers fluorescents RFFIT) pratiquée dans les laboratoires de référence. La technique utilisée en routine est une technique immunoenzymatique. Une bonne corrélation existe entre les deux techniques [24]. Le taux de séroconversion est de 0,5 UI/ml (pour la méthode RFFIT) et de 0,5 UE/ml (ELISA). Dans tous les cas, le taux d'anticorps est à apprécier en fonction des vaccinations antérieures, notamment de la date du dernier rappel [4].

Au total, la prévention antirabique après exposition repose sur :

- **l'administration d'Ig spécifiques en cas de contact à risque élevé chez les personnes non antérieurement vaccinées ;**
- **la vaccination le plus rapidement possible après exposition au risque par un schéma à 2 doses (J0, J3) chez les personnes antérieurement vaccinées ou par un schéma à 4 (2 doses dans deux sites différents à J0, puis J7, J21) ou 5 doses (J0, J3, J7, J14, J28) chez celles non préalablement vaccinées.**

Références

- [1] Hampson K, *et al.* Estimating the global burden of endemic canine rabies. PLoSNegl 2015 Apr 16;9(4):e0003709. doi: 10.1371/journal.pntd.0003709. eCollection 2015 Apr. Erratum in: PLoSNegl Trop Dis. 2015 May; 9(5): e0003786.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4400070/pdf/pntd.0003709.pdf> (consulté le 23/11/2015).

- [2] Contou D, *et al.* Severe ketoalkalosis as initial presentation of imported human rabies in France. J Clin Microbiol. 2015; 53(6): 1979-82. doi: 10.1128/JCM.00219-15. Epub 2015 Apr 8.
- [3] Rupprecht CE, Plotkin SA. Rabies vaccines in : Vaccines, 6th edition, Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds. Saunders Elsevier Company, 2013 pp: 647-68.
- [4] Aubry P, Rotivel Y. Rage, Encyclopédie Médico-Chirurgicale, 2001, 8-065-C10 :16.
- [5] Manning SE, *et al.* Human Rabies prevention, United States 2008. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 2008; 57(RR-3): 1-28. Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5703a1.htm> (consulté le 23/11/2015).
- [6] Lafon M, *et al.* Human rabies vaccines induce neutralising antibodies against the European bat rabies virus (Duvenhage). Lancet 1986; 2: 515.
- [7] Herzog M, *et al.* T and B cell human responses to European bat lyssavirus after post-exposure rabies vaccination. Clin Exp Immunol. 1991; 85: 224-30.
- [8] Avis du CSHPF du 14 janvier 2005, relatif à la vaccination antirabique préventive, au traitement post-exposition, au suivi sérologique des personnes régulièrement exposées au virus de la rage des chauves-souris en France métropolitaine. Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/Avis_du_CSHPF_du_14_janvier_2005.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [9] Comité OMS d'experts de la standardisation biologique. Recommendations for inactivated rabies vaccine for human use produced in cell substrates and embryonated eggs. Annexe 2. 56^e réunion du Comité d'experts de la standardisation biologique, octobre 2005. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2005. Disponible sur <http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/rabies/en/index.html> (consulté le 23/11/2015).
- [10] Kamoltham T, *et al.* Rabies PrEP in children: anamnestic immune response to PCECV booster doses up to 5 years after primary vaccination. In: Proceedings of the second rabies in Asia conference, Hanoi, 9-11 septembre 2009. Disponible sur <http://www.rabiesinasia.org> (consulté le 23/11/2015).
- [11] Tableau de cotation I (efficacité) avec références clés. Conclusion : il existe des preuves scientifiques de niveau élevé que les vaccins antirabiques préparés en cultures cellulaires soient efficaces contre la rage et/ou induisent la formation d'anticorps contre le virus de la rage après une vaccination intramusculaire ou intradermique. Disponible sur http://www.who.int/immunization/rabies_grad_efficacy.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [12] Wilde H. Failures of rabies post-exposure prophylaxis. Vaccine, 2007, 25: 7605-609.
- [13] Shantavasinkul P, *et al.* Failure of rabies postexposure prophylaxis in patients presenting with unusual manifestations. Clin Infect Dis. 2010; 50: 77-79.
- [14] Wilde H, *et al.* Purified equine rabies immune globulin: a safe and affordable alternative to human rabies immune globulin. Bull World Health Organ. 1989; 67: 731-36. Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2491311/pdf/bullwho00064-0126.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [15] Suwansrinon K, *et al.* Sex- and age-related differences in rabies immunoglobulin hypersensitivity. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene, 2007; 101: 206-8.

- [16] OMS, Comité OMS d'experts de la rage. 8^e rapport. Série de rapports techniques de l'OMS 1992; N° 824.
Disponible sur <http://apps.who.int/bookorders/anglais/detart1.jsp?codlan=2&codcol=10&codcch=824> (consulté le 23/11/2015).
- [17] Vaccins antirabiques : note d'information de l'OMS, REH 2010; 32 (85): 309-20.
Disponible sur <http://www.who.int/wer/2010/wer8532.pdf?ua=1> (consulté le 23/11/2015).
- [18] WHO Expert Consultation on Rabies: second report. Genève, Organisation mondiale de la Santé, 2013 (Série de rapports techniques de l'OMS N°982).
Disponible sur http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/85346/1/9789240690943_eng.pdf?ua=1 (consulté le 23/11/2015).
- [19] Stahl JP, *et al.* Update on human rabies in a dog-and fox-rabies-free country. *Med Mal Inf* 2014; 44: 292-301.
- [20] Institut Pasteur. Bulletin sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la rage humaine en France, 2014 ; N°33.
Disponible sur https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/bulletin-rage-2014_0.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [21] Centre national de référence de la Rage. Rapport d'activité - Année 2014.
Disponible sur https://www.pasteur.fr/sites/www.pasteur.fr/files/rapport_cnrrage_2014_final.090415.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [22] Ribadeau Dumas F, *et al.* Cost-effectiveness of rabies post-exposure prophylaxis in the context of very low rabies risk: A decision-tree model based on the experience of France. *Vaccine* 2015; 33: 2367-378.
- [23] Human and dog rabies prevention and control: report of the WHO/Bill & Melinda Gates Foundation consultation, Annecy, France, 7-9 octobre 2009. Genève, Organisation mondiale de la Santé. (WHO/HTM/NTD/NZD/2010.1).
Disponible sur http://whqlibdoc.who.int/hq/2010/WHO_HTM_NTD_NZD_2010.1_eng.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [24] Feyssaguet M, *et al.* Multicenter comparative study of a new ELISA, PLATELIA RABIES II, for the detection and titration of anti-rabies glycoprotein antibodies and comparison with the rapid fluorescent focus inhibition test (RFFIT) on human samples from vaccinated and non-vaccinated people. *Vaccine* 2007 Mar 8; 25(12): 2244-51. Epub 2006 Dec 27.

6 - Rougeole, oreillons, rubéole

6.1 - La rougeole

Maladie infectieuse et contagieuse liée au Morbillivirus, la rougeole fait l'objet d'un plan OMS d'élimination. Du fait d'une contagiosité très élevée et d'une couverture vaccinale insuffisante, la maladie est toujours présente en Europe et en France notamment. La forte épidémie qui a frappé notre pays entre 2008 et 2011 a été l'occasion de réévaluer l'intérêt de la prophylaxie post-exposition et de préciser ses modalités.

La prophylaxie post-exposition de la rougeole repose sur deux méthodes : la vaccination ou l'administration d'immunoglobulines polyvalentes.

6.1.1 -La vaccination

La durée médiane d'incubation de la rougeole est de 12,5 jours (11,8-13,2 jours) [1]. Par rapport au contage, les premiers signes cliniques apparaissent habituellement 10 jours plus tard et l'éruption 14 jours après le contage. Par contre, après vaccination, l'éruption véritable « rougeole vaccinale » survient en moyenne 7 à 10 jours après la vaccination [2]. Cette différence peut s'expliquer par le fait que la fixation cellulaire du virus sauvage se fait grâce à un récepteur cellulaire spécifique - le SLAMF7 CD 150 - qui n'est présent que dans les macrophages alvéolaires et/ou les cellules dendritiques de l'arbre respiratoire. Le virus vaccinal atténué se fixe quant à lui au récepteur CD 46 exprimé par toutes les cellules nucléées humaines [3].

Quoiqu'il en soit, il est généralement admis que la vaccination, administrée dans les 72 heures suivant le contage est susceptible d'éviter la rougeole. Cette assertion repose :

- **Sur des études anciennes** : lors de la survenue d'un cas de rougeole dans une famille, parmi les quatre enfants de la fratrie en contact avec le cas, deux ont été vaccinés à J3 du contage et n'ont pas eu la rougeole, alors que les deux autres, non vaccinés, ont présenté la maladie [4]. Une autre étude publiée en 1975 rapporte que parmi neuf sujets contact de rougeole vaccinés entre 1 et 14 jours après le contage, un seul a présenté la rougeole. Par ailleurs, dans des crèches, lors de la survenue de cas groupés, les enfants contact ont été vaccinés : sur 75 enfants réceptifs vaccinés seuls cinq ont présenté la rougeole [5]. D'autres études montrent par contre une efficacité faible ou nulle de la vaccination post-exposition : 15 enfants contact sont vaccinés en post exposition, dont neuf dans les trois jours après le contact, avec une efficacité de 4 % [6]. Dans une crèche, six enfants contact d'un cas de rougeole sont vaccinés « rapidement » et tous présentent la maladie [7].
- **Des études plus récentes** permettent de confirmer l'efficacité de la vaccination post-exposition et de préciser le délai maximal d'efficacité par rapport au contage : une étude du CDC montre que lors d'une épidémie de rougeole dans l'Iowa, 175 personnes ont été vaccinées en post-exposition et une seule a présenté la rougeole [8]. Lors d'une épidémie de rougeole dans les Nouvelles Galles du Sud en Australie en 2006, 82 personnes contact ont été vaccinées dans les trois jours suivant le contact et aucune n'a présenté la rougeole soit une efficacité de 100 % [9]. Lors d'une épidémie de rougeole en Catalogne en 2006-2007 (381 cas), une étude de cohorte rétrospective a été effectuée dans les crèches et écoles où 166 contacts ont été identifiés. Parmi eux, 75 étaient réceptifs à la rougeole et se sont vu proposer une vaccination. Au total, 25 enfants ont présenté la rougeole, dont 12 vaccinés en post-exposition. L'efficacité vaccinale globale est de 64,1 % (34,5-80,3 %). Elle est de 90,5 % (34,5-98,6 %) chez les enfants vaccinés dans les trois jours post-contact et baisse ensuite pour devenir non significative lorsque la vaccination est pratiquée au-delà de trois jours [10]. En analyse multivariée, la vaccination réalisée dans un délai inférieur à trois jours après le contage est le seul facteur corrélé à la réduction du taux d'attaque.

6.1.2 - Les immunoglobulines

La prévention de la rougeole par une immunothérapie passive a été utilisée dès 1920.

- **L'efficacité de l'administration des immunoglobulines en post-exposition de la rougeole** a été établie sur un nombre limité d'études, le plus souvent anciennes. Lors d'une épidémie de rougeole à Boston en 1942-43, des immunoglobulines fractionnées et concentrées ont été administrées en post-exposition à 62 enfants : un effet protecteur a été observé dans 71 % des cas alors qu'une rougeole atténuée est survenue dans 27 % des cas [11]. Dans l'étude réalisée par le CDC dans l'Iowa en 2004, 20 personnes contact réceptives ont reçu dans les six jours post-exposition 0,25 ml d'immunoglobulines par voie intramusculaire : aucune n'a présenté la rougeole [8]. Dans une étude réalisée au Japon, les personnes non immunisées, contact d'un cas de rougeole, ont reçu 0,33 ml/kg d'immunoglobulines dans les cinq jours suivant le contagement. Sur les 33 enfants inclus dans l'étude, neuf (27,3 %) ont présenté la rougeole. La concentration d'anticorps anti rougeole dans la préparation est significativement liée au succès ou à l'échec du traitement prophylactique : parmi les 14 enfants qui ont reçu une préparation contenant 16 UI/ml d'anticorps anti rougeole, huit (57,1 %) ont présenté la rougeole. Sur les six enfants qui ont reçu une préparation contenant 33 UI/ml d'anticorps un seul (16,7 %) a présenté la rougeole alors qu'aucun de ceux qui ont reçu une préparation contenant 40 UI/ml d'anticorps (12 enfants) ou 45 UI/ml (1 enfant) n'a présenté la maladie [12]. Dans l'étude australienne [9], 258 sujets contact ont reçu une prophylaxie par 0,25 ml/kg d'immunoglobulines par voie intramusculaire. Seuls deux patients (qui avaient reçu les immunoglobulines au 7^{ème} jour) ont présenté la rougeole. L'efficacité globale a été estimée à 75,8 % (0-94 %) et à 100 % si on ne considère que les personnes ayant reçu les immunoglobulines dans les six jours suivant le contagement.
- Une méta analyse Cochrane sur l'efficacité de l'immunothérapie passive a été récemment effectuée [13]. Les auteurs ont retrouvé une seule étude randomisée, deux études quasi randomisées et 10 études de cohorte soit 1 432 participants ayant reçu en prophylaxie post-exposition soit des immunoglobulines soit rien. Lorsque l'immunothérapie passive est administrée dans les sept jours, l'efficacité préventive est de 83 % (64-92 %) pour les immunoglobulines, de 79 % (71-85 %) pour le sérum de convalescent et de 48 % (41-55 %) pour un sérum d'adulte. A partir de trois études (893 participants), les immunoglobulines préviennent les décès liés à la rougeole avec une efficacité de 76 % (56-87 %). Les deux études qui comportaient également la vaccination dans le bras intervention suggèrent que la vaccination est plus efficace que les immunoglobulines. Aucun effet indésirable sérieux des immunoglobulines n'a été observé dans ces études. Les effets indésirables transitoires rapportés dans ces études ont été la fièvre, les éruptions, les raideurs musculaires, la rougeur et les indurations locales.
- Il apparaît de cette méta analyse que l'efficacité de l'immunoprophylaxie passive était fonction du produit utilisé et de la concentration en anticorps anti rougeole qui peut varier selon les préparations et la provenance des sérums. Toutes les études concernant les immunoglobulines ont été réalisées à l'aide des préparations injectables par voie intramusculaire, et aucune à partir des présentations injectables par voie intraveineuse, seules disponibles en France. Compte tenu de la concentration actuelle d'anticorps anti rougeole dans les diverses préparations actuellement commercialisées en France, la posologie recommandée est de 200 mg/kg [14,15].

6.1.3 - Les recommandations françaises

Les recommandations françaises [16] relatives à la prophylaxie post-exposition à un cas de rougeole sont :

- **de vacciner les sujets contacts réceptifs âgés de plus de 6 mois dans les 72 heures suivant le contage.** Pour les nourrissons âgés de moins de 1 an, le vaccin rougeole monovalent est recommandé [17] ;
- **une prophylaxie par immunoglobulines polyvalentes par voie intra veineuse dans les six jours suivant le contage** est recommandée [16] pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois nés de mères non immunes, les nourrissons âgés de 6 à 11 mois n'ayant pu être vaccinés dans les délais ainsi que les personnes à risque de rougeole grave : personnes immunodéprimées, femmes enceintes ne pouvant être vaccinées (Fig. 1 et 2). Si une femme accouche moins de 10 jours après avoir déclaré une rougeole, l'administration d'immunoglobulines est recommandée pour le nouveau-né dès la naissance [18]. **Chez les personnes ayant reçu des immunoglobulines à la dose de 200mg/kg en prophylaxie post-exposition de la rougeole, le délai à respecter pour la vaccination par le vaccin ROR est de 9 mois [15].**

PROPHYLAXIE POST EXPOSITION/ CONTACT ≤ 72 H

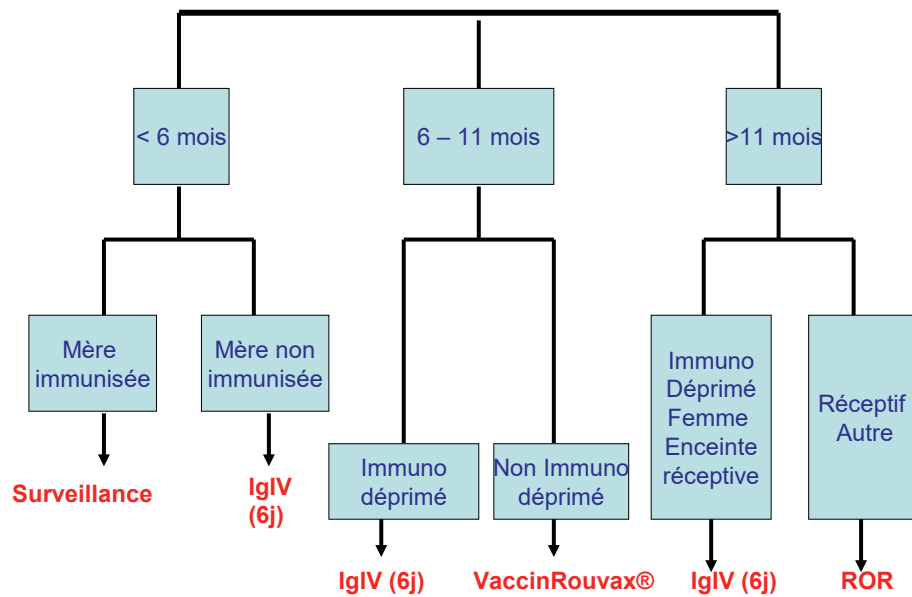


Fig. 1 - Prophylaxie post-exposition contact ≤ 72 H

PROPHYLAXIE POST EXPOSITION/ CONTACT > 72 H

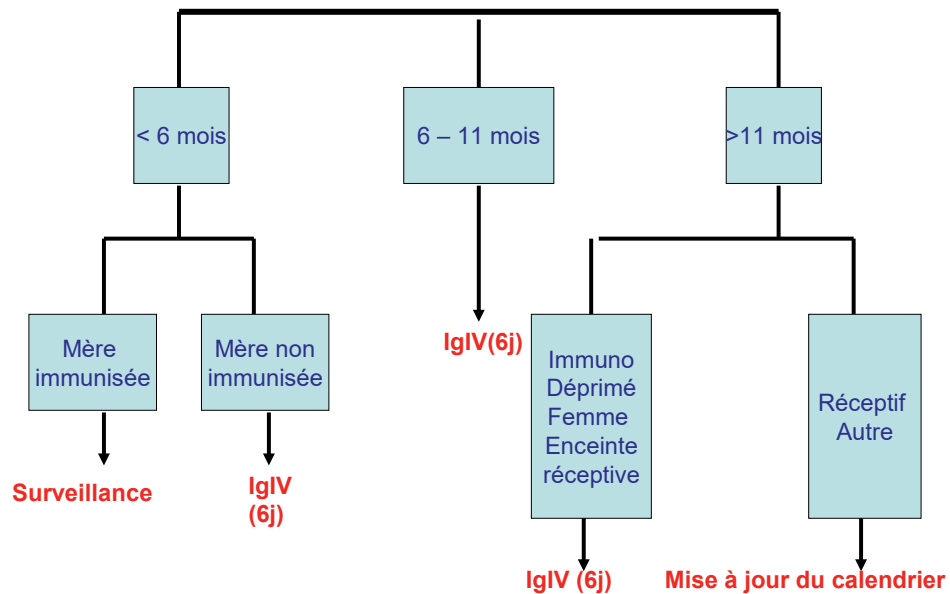


Fig. 2 - Prophylaxie post-exposition contact > 72 H

Immunisée : vaccinée à 2 doses ou antécédents documentés de rougeole
Réceptive : pas d'antécédent documenté de vaccination ou de rougeole

6.2 - Les oreillons

On considère habituellement que la vaccination post-exposition ne permet pas de prévenir efficacement les oreillons mais que dans des situations épidémiques, cette vaccination peut permettre de mettre fin plus rapidement à l'épidémie [19-21]. Quant aux immunoglobulines, elles sont considérées comme inefficaces [20,21]. Ces affirmations reposent toutefois sur des études très limitées.

6.2.1 - La vaccination

L'apparition tardive des anticorps est considérée comme incompatible avec une efficacité protectrice de la vaccination administrée en post-exposition [22,23]. La durée d'incubation admise pour les oreillons est de 12 à 25 jours alors que les parotidites fébriles vaccinales surviennent entre 10 et 14 jours après la vaccination [19].

- **Des études anciennes** ont fourni des données suggérant une inefficacité de la vaccination contre les oreillons administrée en post-exposition. Un essai clinique a été réalisé chez 50 enfants soumis à un contage familial d'oreillons en utilisant une préparation de virus ourliens inactivés au formol. Sur les 26 personnes réceptives vaccinées en post-exposition, 10 ont présenté les oreillons [24]. Un vaste essai clinique (contre placebo) utilisant le nouveau vaccin vivant atténué (souche Jeryl Lynn) a été conduit en 1966 chez 2 965 enfants dans les écoles du Comté de Forsyth aux Etats-Unis [25]. Dans cette étude, sur les 36 cas d'oreillons survenus chez les vaccinés dans les 180 jours post vaccination, 31 sont survenus dans les 30 jours dont 28 dans les 14 jours. Lors de l'épidémie d'oreillons en milieu scolaire au Tennessee en 1986 [23], une campagne de vaccination a été effectuée après le pic de l'épidémie : 53 (30 %) des 178 étudiants réceptifs ont reçu un vaccin oreillons monovalent. Parmi eux et dans les 21 jours suivant la vaccination 15/53 (28,3 %) étudiants vaccinés et 51/135 (37,8 %) non vaccinés ont développé les oreillons.
- **Une étude récente** a été conduite au cours d'une épidémie d'oreillons dans une communauté juive traditionnelle du Comté d'Orange où 3 502 cas ont été enregistrés dont 2378 en milieu scolaire et universitaire, alors que 85 % des étudiants avaient été vaccinés par deux doses. Le but de cette étude était d'évaluer l'efficacité d'une 3^{ème} dose de vaccin administrée en post-exposition [26]. Une dose supplémentaire de vaccin ROR, a été administrée dans les cinq jours suivant le contage à 28 sujets contact antérieurement vaccinés par deux doses. Parallèlement, 239 contacts n'ont pas été revaccinés. Le taux d'attaque d'oreillons est de 0 % dans le groupe revacciné contre 5,2 % dans le groupe non revacciné, différence non significative ($p=0,57$).
- **Plusieurs études** suggèrent cependant que dans des situations épidémiques, la vaccination ou revaccination autour des cas peut permettre de mettre fin plus rapidement à l'épidémie. Lors de l'épidémie du Tennessee [23] à partir du 22^{ème} jour suivant la campagne de vaccination, aucun nouveau cas n'est survenu chez les vaccinés alors que huit cas sont survenus parmi les 74 non vaccinés. Deux études récentes, suggèrent aussi que dans une situation épidémique, la revaccination de la population exposée peut contribuer à mettre fin à l'épidémie. Lors d'une épidémie d'oreillons dans un camp de vacances d'une communauté juive orthodoxe, une 3^{ème} dose de vaccin ROR est proposée aux élèves ayant reçu deux doses. Parmi les élèves, le taux d'attaque d'oreillons en période prévacinale est de 4,9 %. Dans les trois semaines post-vaccination, le taux d'attaque est identique chez les vaccinés (1,60 %) et chez les non vaccinés (1,67 %). Par contre, au-delà de trois semaines, le taux d'attaque chez les vaccinés est de 0,06 % contre 0,48 % chez les non vaccinés. La différence est toutefois non significative. Dans la communauté, le taux d'attaque d'oreillons en période prévacinale est de 0,86 % contre 0,21 % au-delà de trois semaines après la campagne vaccinale soit une réduction de 75,6 %. [27]. Dans l'île de Guam, lors d'une épidémie d'oreillons en 2009-2010, 505 cas ont été notifiés. Après le pic épidémique, une 3^{ème} dose de vaccin a été proposée dans les

établissements les plus touchés. Ainsi 1 068 étudiants ont reçu une 3^{ème} dose. Le taux d'attaque d'oreillons chez les vaccinés à trois doses a été de 0,9/1 000 contre 2,4/1 000 chez les vaccinés ≤ 2 doses, soit une réduction de 60 %, mais non significative ($p=0,57$) [28].

- Ainsi, à la lumière de l'expérience acquise en Israël par la survenue d'épidémie d'oreillons en milieu relativement fermé (armée, écoles, communautés juives orthodoxes), Lévine *et al.*, proposent la mise en place de vaccinations « en anneau », c'est-à-dire destinées à la population de la collectivité, indépendamment de la mise en évidence d'un contage [29]. Pour les auteurs, dans le cas où la personne vaccinée n'aurait pas été infectée au premier contact, sa vaccination la protégera contre une contamination ultérieure, le virus continuant à circuler dans la collectivité. Pour les personnes infectées malgré la vaccination, celle-ci pourrait permettre une atténuation de la maladie, une diminution du risque de complications et une réduction de la durée d'excrétion virale.

6.2.2 - Les immunoglobulines

L'utilisation des immunoglobulines en post-exposition des oreillons est considérée comme inefficace [20,21] et n'est pas recommandée [30]. Toutefois, les données disponibles sont pauvres et anciennes. D'après Enders [22] les gammaglobulines (Ig polyvalentes) contiennent une concentration en anticorps fixant le complément contre les oreillons 15 à 25 fois plus élevée que celle contenue dans un large pool de plasmas de sujets normaux. Malgré cela, selon cet auteur, entre le 6^{ème} et le 16^{ème} jour après l'administration de 8 cc d'immunoglobulines à 25 enfants institutionnalisés dans un groupe de 66 enfants réceptifs exposés aux oreillons, 10 cas d'oreillons sont survenus chez les 25 enfants ayant reçu les immunoglobulines contre 16 cas chez les 41 enfants n'en n'ayant pas reçu.

Gelliset *al.* (cité par Enders [22]) ont administré des immunoglobulines à 67 patients parmi 154 atteints d'oreillons à la phase précoce de la maladie et montré que ceci ne prévenait pas la survenue d'orchite, même lorsque la quantité d'immunoglobulines administrées était de 50 ml (représentant 1 250 ml de plasma humain). Par contre, 7,8 % (4/51) des malades qui ont reçu 20 ml immunoglobulines concentrées préparées à partir de sérums de convalescents d'oreillons (correspondant à 400ml de sérum de convalescent ou 200 ml d'immunoglobulines) ont présenté une orchite contre 27,4 % (14/51) des malades qui n'en n'ont pas reçu. Lors d'une épidémie d'oreillons dans une île de l'Alaska [31] où le virus des oreillons n'avait pas circulé depuis 58 ans, 119 parmi les 212 résidents natifs de l'île ont présenté une forme symptomatique des oreillons cliniques et 37 une forme asymptomatique prouvée lors d'une sérologie. Des immunoglobulines spécifiques hyperimmunes ont été administrées à 87 personnes âgées de plus de 12 ans. Parmi les 56 personnes réceptives ayant reçu des immunoglobulines 26 (46 %) ont cliniquement présenté les oreillons et parmi les 30 cliniquement indemnes six (sur les 12 testés) ont présenté une forme asymptomatique. Par comparaison, parmi les 19 personnes réceptives âgées de moins de 12 ans ou qui ont refusé les immunoglobulines, sept (37 %) ont présenté les oreillons. Le traitement prophylactique n'a pas eu non plus d'effets sur les complications.

6.2.3 - Les recommandations françaises

Il n'existe pas de recommandation française relative à la conduite à tenir autour d'un cas d'oreillons. Cette circonstance devrait être l'opportunité de vérifier le statut de l'entourage vis-à-vis des oreillons et de mettre à jour la vaccination des personnes sans antécédent d'oreillons n'ayant pas reçu deux doses de vaccin. On sait d'après la dernière étude de séroprévalence [32] que parmi les personnes âgées de 30 à 39 ans (en 2009), 7,4 % étaient réceptives aux oreillons et qu'elles étaient 4,9 % pour celles âgées de 40 à 49 ans. Il est difficile de fixer un seuil d'âge à partir duquel cette recommandation s'appliquerait, d'autant que, contrairement à la rougeole, les oreillons ne semblent pas être une maladie éradicable. Pour des raisons de simplicité, il semble licite de calquer les recommandations sur celles de la rougeole (c'est-à-dire pour les personnes nées depuis 1980).

L'avis du HCSP sur la **conduite à tenir en situation de cas groupés d'oreillons dans une collectivité** rappelle l'absence d'efficacité des mesures de prophylaxie post-exposition. Il recommande, outre la mise à jour des vaccinations des personnes de la collectivité n'ayant pas reçu deux doses de vaccin, **l'administration d'une 3^{ème} dose pour les personnes vaccinées à deux doses et dont la dernière dose a été administrée depuis plus de 10 ans** [33].

6.3 - La rubéole

Si en théorie une prophylaxie post-exposition de la rubéole peut avoir de l'intérêt, une telle mesure n'a vraiment de sens que chez les femmes enceintes, ce qui exclue *a priori* le recours à la vaccination, contre-indiquée chez la femme enceinte. Il n'en va pas de même de l'immunothérapie passive par immunoglobulines dont il est difficile d'évaluer l'efficacité malgré les nombreuses études réalisées.

La rubéole est une maladie infectieuse due à un Togavirus appartenant au genre Rubivirus dont l'homme est le seul réservoir. Il se transmet par voie respiratoire et se réplique dans la muqueuse rhinopharyngée et les ganglions parapharyngés. La période d'incubation est de 12 à 23 jours - en moyenne 18 jours. Une virémie survient 5 à 7 jours après l'exposition, permettant la diffusion du virus dans l'organisme. Le virus est ainsi présent dans les prélèvements pharyngés une semaine avant l'éruption et sa présence peut se prolonger jusqu'à deux semaines après. L'excrétion maximale se situe entre un et cinq jours après le début de l'éruption. Chez la femme enceinte, le virus peut infecter le placenta et le fœtus. L'enfant infecté par voie transplacentaire va excréter du virus dans les sécrétions pharyngées et les urines pendant plusieurs mois, voire au-delà [34].

La rubéole est habituellement une maladie bénigne, de l'enfance le plus souvent. Dans la seconde semaine suivant le contagion, le malade peut présenter une fièvre modérée, un malaise général et parfois une conjonctivite. Les adénopathies (rétro auriculaires, occipitales et cervicales postérieures) précèdent habituellement l'éruption de 5 à 10 jours. Une éruption maculopapuleuse souvent prurigineuse survient dans 50 à 80 % des cas. Elle apparaît sur le visage et le cou avant de se généraliser et dure 1 à 3 jours. Vingt à 50 % des rubéoles ne comportent pas d'éruption, voire sont totalement asymptomatiques. Des arthralgies ou arthrites peuvent apparaître : elles sont surtout fréquentes (jusqu'à 70 %) chez les adultes de sexe féminin. Une encéphalite, de type post-infectieuse survient dans 1 cas/6 000. Les autres complications rares comportent les syndromes hémorragiques et le syndrome de Guillain-Barré.

La survenue d'une infection rubéoleuse juste avant la conception ou dans les 8 à 10 premières semaines de la gestation affecte le fœtus avec une fréquence atteignant 90 %, atteinte responsable d'avortement, de mort fœtale ou de multiples malformations. Le risque diminue avec l'avancement de la grossesse et des malformations relevant du syndrome de rubéole congénitale sont rarement observées pour une infection survenue après la 16^{ème} semaine de gestation [34]. Toutefois, une surdité de perception peut être observée jusqu'à la 20^{ème} semaine [35]. Le syndrome de rubéole congénitale comporte des anomalies oculaires (cataracte, microphthalmie, glaucome, chorioretinite, rétinite pigmentaire), auditives (surdité de perception), cardiovasculaires (persistance du canal artériel, rétrécissement pulmonaire, communication interventriculaire), neurologiques (microcéphalie). A la naissance, les enfants présentent habituellement un retard de croissance, et peuvent présenter une méningoencéphalite, une hépatosplénomégalie et une hépatite, une thrombopénie, des anomalies osseuses. Ils peuvent développer une pneumopathie interstitielle grave. A distance, ils présentent des troubles sensoriels (cécité, surdité), un retard du développement psychomoteur, des maladies auto immunes (diabète, thyroïdite) et rarement une encéphalopathie progressive [19].

La prévention de la rubéole congénitale est donc l'objectif primordial et repose sur la vaccination universelle contre la rubéole. L'élimination de la rubéole congénitale et plus récemment de la rubéole est un objectif de l'OMS, objectif déjà atteint dans la région des

Amériques [34]. Le virus de la rubéole continue cependant à circuler du fait de l'introduction tardive de la rubéole dans les programmes vaccinaux de certains pays ou de couvertures vaccinales insuffisantes. C'est notamment le cas en Europe, et plus particulièrement en Europe centrale [36]. En France, 13 cas d'infections rubéoleuses pendant la grossesse ont été recensés en 2012 par le réseau Renarub [37]. Une étude récente de séroprévalence [32] a révélé un taux de réceptivité de 6 % dans la tranche d'âge 6-29 ans et de 5 % dans la tranche d'âge 30-49 ans. Le contage rubéoleux d'une femme enceinte reste donc une éventualité possible, justifiant que l'on puisse s'interroger sur l'intérêt d'une prophylaxie post-exposition.

6.3.1 - La vaccination

Aucune étude n'a été retrouvée concernant l'évaluation de l'efficacité de la vaccination rubéoleuse administrée en post-exposition, y compris en dehors de la grossesse. L'efficacité du vaccin rubéole n'a d'ailleurs été évaluée que par une seule étude réalisée au Japon à l'occasion de la survenue de deux flambées épidémiques dans une école [38]. Environ une semaine après la survenue de premier cas lors de la première flambée épidémique un prélèvement sanguin pour dosage des anticorps a été pratiqué chez 385 étudiants et, sans attendre les résultats, 86 ont été sélectionnés par randomisation pour recevoir le vaccin rubéoleux (RA 27/3) par voie sous cutanée (les autres n'étant pas vaccinés). Pendant les deux semaines suivant la vaccination, des cas de rubéole continuèrent à apparaître, à la fois chez les vaccinés et chez les non vaccinés. Durant la seconde semaine 46 cas sont survenus parmi 426 étudiants. Ces cas correspondent à des personnes vaccinées durant la phase d'incubation de la maladie. Par contre, à partir de la 3^{ème} semaine, aucun cas n'est apparu chez les vaccinés alors que des cas continuaient à apparaître chez les non vaccinés pendant les cinq semaines suivantes. Ces données sont généralement utilisées pour argumenter l'absence d'efficacité de la vaccination rubéole administrée en post exposition.

6.3.2 - Les immunoglobulines

Les immunoglobulines ont été utilisées chez les femmes enceintes en prévention de la rubéole congénitale au moins depuis 1940 [39,40]. Toutefois, l'efficacité de cette mesure prophylactique est discutée.

- **Une méta analyse Cochrane récente** [41] s'est attachée à évaluer l'efficacité de l'utilisation des immunoglobulines pour la prévention de la rubéole et de la rubéole congénitale. Cette méta analyse a inclus 12 études (430 participants), sept études randomisées contrôlées et cinq études « quasi randomisées » dans lesquelles on ne sait pas clairement si les personnes ont été réparties dans les groupes par randomisation. Ces études ont inclus des adultes et des enfants de deux sexes. Une seule étude a inclus des femmes enceintes.

Parmi les 11 études dont l'objectif était la prévention de la rubéole, les participants ont reçu des immunoglobulines polyvalentes par voie intramusculaire ou intraveineuse ou du sérum salé ou rien. L'administration s'est faite entre 1 et 28 jours après le contage. D'une manière globale, il apparaît que les personnes ayant reçu des immunoglobulines ont un risque diminué de 39 % de présenter la rubéole par rapport à celles qui n'en n'ont pas reçu (RR=0,61, IC 95% 0,45 ; 0,83). Toutefois, les résultats des études sont hétérogènes. Cette hétérogénéité s'explique par les différences de doses d'immunoglobulines administrées : l'efficacité augmente avec le volume d'immunoglobulines administré. La concentration d'immunoglobulines contenue dans les produits injectés n'a pas été évaluée. L'hétérogénéité est également expliquée par le délai d'administration par rapport au contage : en ne retenant que les sept études (89 participants) dans lesquelles les immunoglobulines ont été administrées dans les cinq jours suivant le contact, la réduction du risque chez les personnes traitées est de 80 %.

Une seule étude [42] a inclus des femmes enceintes de moins de neuf semaines contact d'un cas de rubéole et qui ont reçu par randomisation soit une « faible dose » soit une « forte dose » d'immunoglobulines. Il n'y a pas de groupe témoin

dans cette étude. Le critère de jugement est la survenue d'une rubéole congénitale malformative. Les moyens de diagnostic de cette maladie ne sont pas précisés, pas plus que la durée du suivi. Aucun cas de rubéole congénitale n'a été observé dans cette étude. Aucune conclusion ne peut toutefois être tirée de cette étude sur l'efficacité des immunoglobulines pour la prévention de la rubéole congénitale.

Enfin, aucune des 12 études retenues n'a mentionné d'éventuels effets secondaires des immunoglobulines.

Au total, cette méta analyse, limitée aux études randomisées contrôlées ne permet pas d'évaluer l'efficacité des immunoglobulines administrées en post-exposition pour la prévention de la rubéole congénitale. Par contre, elle montre clairement une efficacité de cette thérapeutique pour la prévention de la rubéole clinique, surtout si l'administration s'est faite dans les cinq jours suivant le contage. Ce résultat ne peut être extrapolé à la prévention de l'infection fœtale car des cas de rubéole congénitale malformative ont été observés chez des enfants dont la mère avait reçu des immunoglobulines et n'avaient pas présenté de signes cliniques de rubéole [43].

➤ **Les études observationnelles** provenant essentiellement des Etats-Unis et du Royaume-Uni ont tenté d'évaluer l'efficacité préventive de l'administration des immunoglobulines en prévention de la rubéole congénitale

- Lundström R *et al.* [44] présentent une revue des études publiées depuis 1959 et rapportent les résultats d'une étude où 251 femmes exposées à un cas de rubéole dans les quatre premiers mois de la grossesse ont reçu 4 ml de gamma globulines provenant de sérums de convalescents. Les enfants ont été examinés à un âge compris entre 2 et 3 ans. Six femmes ont présenté une rubéole clinique (taux d'attaque de 2,4 %). Un avortement est survenu dans trois cas et un enfant a présenté un syndrome de rubéole congénitale. Parmi les 245 femmes n'ayant pas présenté de rubéole clinique, deux ont eu un enfant présentant des malformations compatibles avec une rubéole congénitale. Par ailleurs, 28 femmes enceintes contact ont reçu 24 ml de gamma globulines standard. Aucun cas de rubéole n'a été observé mais deux avortements sont survenus et un enfant a présenté une trisomie 21. Les auteurs concluent à l'efficacité du sérum de convalescent et des gammaglobulines standard.
- Au cours d'une vaste épidémie de rubéole aux Etats-Unis en 1964, Sever JL *et al.* ont étudié les conséquences de la rubéole sur 6 000 grossesses [45]. Des gammaglobulines (15 à 20 ml) ont été administrées dans les cinq jours suivant le contact à 145 femmes enceintes exposées à la rubéole durant les trois premiers mois de la grossesse. Le taux d'attaque de la rubéole dans le mois suivant le contact a été de 1,4 % contre 11,1 % chez 524 femmes n'ayant pas reçu de gammaglobulines ($p < 0,01$). Une évolution anormale de la grossesse a été observée dans deux cas dans le groupe prophylaxie alors que dans le groupe sans prophylaxie sont observés sept cas de rubéole congénitale et neuf cas suspectés. Les auteurs concluent que l'administration d'immunoglobulines prévient la rubéole mais que les données sont insuffisantes pour affirmer qu'elle prévient la rubéole congénitale.
- L'étude la plus importante a été publiée en 1967 et réalisée au Royaume-Uni [46] : elle porte sur la période 1956-1962 durant laquelle 35 825 doses d'immunoglobulines furent administrées à des femmes enceintes en prophylaxie post-exposition de la rubéole. Le suivi a porté sur 26 930 femmes. Le taux d'attaque de la rubéole dans les 28 jours post-exposition a été de 1,95 % en cas de contage intrafamilial et de 0,48 % pour un contage extrafamilial. Chez les 610 femmes qui ont eu la rubéole, la grossesse n'a été menée à terme que dans 70 % des cas. Parmi les enfants nés vivants ou mort-nés, 13 à 18 % présentaient des anomalies congénitales, essentiellement des atteintes de l'audition et des malformations

cardiovasculaires. Le taux de mort-nés ou de malformation était plus élevé lorsque les gammaglobulines étaient administrées après le début de la rubéole qu'en cas d'échec de la prophylaxie post-exposition. Parmi les femmes qui n'ont pas eu de rubéole clinique, 6 % ont avorté, 3 % n'étaient en fait pas enceintes, et les autres ont donné naissance à 23 931 enfants dont 381 (1,6 %) étaient mort-nés, et 2,6 % présentaient des malformations compatibles avec une rubéole congénitale. La rubéole infra clinique ne paraît pas exposer à un risque supérieur de malformation. Les femmes qui ont reçu des gammaglobulines avant 12 semaines ont un risque inférieur d'avoir un enfant mort né (1,3 % *versus* 1,7 % ; $p < 0,05$) ou une anomalie congénitale (2,4 % *versus* 2,9 % ; $p < 0,1$) comparées à celles qui ont reçu les immunoglobulines après la 12^{ème} semaine.

- Le laboratoire de santé publique anglais a par ailleurs effectué une étude chez 5 547 femmes enceintes et 652 femmes adultes non enceintes à qui des gammaglobulines ont été administrées en prophylaxie post-exposition [47]. L'issue de la grossesse chez les femmes qui ont présenté une infection rubéoleuse et qui ont poursuivi leur grossesse est connue pour 119 mères dont 42 de 68 qui ont présenté une rubéole clinique et 42 de 51 qui ont présenté une infection inapparente. Une anomalie cardiaque a été constatée chez un enfant à la naissance avec isolement du virus de la rubéole. Le virus de la rubéole a également été isolé chez deux enfants qui ne présentaient pas d'évidence de malformation à la naissance.

Au total, il est difficile d'apprécier l'efficacité des immunoglobulines administrées en post-exposition pour la prophylaxie de la rubéole congénitale. Les nombreuses études observationnelles publiées mériteraient la pratique d'une méta analyse. Il est probable que cette mesure, capable de réduire le risque de survenue de la rubéole réduise également par voie de conséquence le risque d'atteinte fœtale. Les données disponibles ne permettent pas d'affirmer que, lorsque les immunoglobulines évitent la maladie clinique sans éviter l'infection, le risque d'atteinte fœtale soit réduit du fait d'une virémie plus faible ou retardée. L'éventuel effet bénéfique doit être mis en balance avec les effets indésirables possibles des immunoglobulines, mais surtout avec le sentiment de fausse sécurité procuré par l'absence de maladie clinique ne garantissant l'absence d'atteinte fœtale.

• **Les recommandations françaises**

Actuellement, la plupart des pays ne propose pas de mesure de prophylaxie post-exposition de la rubéole. Des recommandations existent cependant en Australie, bien que l'efficacité de la prophylaxie post-exposition chez la femme enceinte ne soit pas reconnue, certains états le recommandent dans certaines circonstances [48]. Au Royaume-Uni, l'utilisation des immunoglobulines en post-exposition chez la femme enceinte est recommandée si une interruption de grossesse en cas d'infection rubéoleuse fœtale apparaît inacceptable [48]. Les Etats-Unis et la Nouvelle Zélande ont des positions proches, toutefois l'utilisation des immunoglobulines n'apparaît plus dans les recommandations de l'ACIP en 2013 [49].

Il n'existe pas de recommandation française en matière de prophylaxie de la rubéole autour d'un cas (notamment chez une femme enceinte) ou de cas groupés.

En situation de cas groupés, la vaccination post-exposition est probablement inefficace. Par contre, la vérification du statut vaccinal de l'entourage du cas et sa mise à jour sont des mesures utiles pour la protection ultérieure des personnes non contaminées au contact du premier cas, notamment en collectivité. L'administration d'immunoglobulines dans les cinq jours est probablement efficace mais il est douteux que cette mesure ait une balance bénéfice/risque favorable chez des personnes sans facteur de risque. Cette administration se ferait en outre hors AMM.

La prophylaxie autour d'un cas ne présente de réel intérêt théorique que pour une femme enceinte, ce qui exclue la vaccination. En l'absence d'AMM pour les immunoglobulines dans cette indication, il ne semble pas pertinent de proposer les

recommandations de certains pays anglo-saxons (administrer des immunoglobulines dans les cas où une interruption de grossesse ne serait pas acceptée), d'autant que la rareté de cette situation ne permettra pas d'évaluer l'efficacité de cette mesure. L'élimination de la rubéole grâce à une couverture vaccinale adaptée contre rougeole, rubéole et oreillons représente la seule solution raisonnable à cette problématique.

Au total,

la prophylaxie post-exposition à un cas de rougeole repose sur :

- **la vaccination des sujets contacts réceptifs âgés de plus de 6 mois dans les 72 heures suivant le contage ;**
- **les immunoglobulines polyvalentes IV dans les 6 jours suivant le contage pour les nourrissons âgés de moins de 6 mois nés de mères non immunes, les nourrissons âgés de 6 à 11 mois n'ayant pu être vaccinés dans les délais ainsi que pour les personnes à risque de rougeole grave (personnes immunodéprimées, femmes enceintes).**

La prophylaxie contre les oreillons uniquement en situation de cas groupés en collectivité :

- **1 dose de ROR pour les contacts âgés de 1 an et plus n'ayant pas reçu 2 doses de ROR ;**
- **éventuellement une 3^{ème} dose de ROR pour ceux dont la dernière dose remonte à plus de 10 ans.**

Aucune prophylaxie post-exposition n'est recommandée pour la rubéole.

Références

- [1] Lessler J, *et al.* Incubation periods of acute respiratory viral infections: a systematic review. *Lancet Infect Dis* 2009; 9: 291-300.
- [2] Strebel PM, *et al.* Measles vaccine. *In* Plotkin- Orenstein. *Vaccines* 4^e Edition Philadelphia 2004 p 389-440.
- [3] de Vries RD, *et al.* The pathogenesis of measles. *Current Opinion in Virology* 2012; 2: 248-55.
- [4] Watson GI. Protection after exposure to measles by attenuated vaccine without gamma-globulin. *Br Med J* 1963; 1: 860-61.
- [5] Ruuskanen O, *et al.* Measles vaccination after exposure to natural measles. *J Pediatr* 1978; 93: 43-6.
- [6] King GE, *et al.* Clinical efficacy of measles vaccine during the 1990 measles epidemic. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 883-87.
- [7] Rice P, *et al.* MMR immunization after contact with measles virus. *Lancet* 2004; 363: 969-71.
- [8] CDC. Postexposure prophylaxis, isolation and quarantine to control an import-associated measles outbreak- Iowa 2004. *MMWR* 2004; 53(41): 969-71.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5341a3.htm> (consulté le 23/11/2015).
- [9] Sheppard V, *et al.* The effectiveness of prophylaxis for measles contacts in NSW. *NSW Public Health Bulletin* 2009; 20: 81-5.

- [10] Barrabeig I, *et al.* Effectiveness of measles vaccination for control of exposed children. *Pediatr Infect Dis J.* 2011; 30:78-80.
- [11] Ordman CW, *et al.* Chemical, clinical and immunological studies on the products of human plasma fractionation. XII. The use of concentrated normal serum gamma globulin (human serum globulin) in the prevention and attenuation of measles. *J Clin Invest* 1944; 23: 541-49.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC435368/pdf/jcinvest00587-0125.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [12] Endo A, *et al.* Current efficacy of post exposure prophylaxis against measles with immunoglobulin. *J Pediatr* 2001; 138: 926-28.
- [13] Young MK, *et al.* Post-exposure passive immunisation for preventing measles. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 4. Art. No.CD010056. DOI: 10.1002/14651858.CD010056.pub2.
- [14] Afssaps – HAS. Prophylaxie des sujets à risque après exposition un cas confirmé de rougeole. Août 2011.
Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/IG-AfssapsHAS_Aout2011.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [15] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif au délai à respecter entre l'administration d'immunoglobulines polyvalentes en post-exposition de la rougeole et du vaccin trivalent ROR. 16 avril 2012.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=267> (consulté le 23/11/2015).
- [16] Circulaire N°DGS/RI1/2009/334 du 4 novembre 2009 relative à la transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en cas de rougeole et la mise en œuvre de mesures préventives autour d'un cas ou de cas groupés.
Disponible sur http://www.sante.gouv.fr/IMG/pdf/09_334t0pdf.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [17] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la vaccination contre la rougeole avant l'âge de 12 mois. 28 juin 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=362> (consulté le 23/11/2015).
- [18] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la rougeole chez la femme enceinte. 23 mai 2011.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=214> (consulté le 23/11/2015).
- [19] Plotkin S. Mumps vaccine. *In* Plotkin-Orenstein. *Vaccines*. 4° Edition. Saunders Ed Philadelphia 2004, p 441- 69.
- [20] Cherry JD. Mumps virus. *In* Feggin-Cherry. *Textbook of pediatric infectious diseases*. 4° Edition. Saunders Ed Philadelphia. 1998: p 2075- 83.
- [21] Lutwick LI. Post exposure prophylaxis. *Infect Dis Clin North Am* 1996; 10: 889-915. Review.
- [22] Enders JF. Mumps: techniques of laboratory diagnosis, tests for susceptibility, and experiments on specific prophylaxis. *J Pediatr* 1946, 29: 129-42.
- [23] Wharton M, *et al.* A large outbreak of mumps in the post vaccine era. *J Infect Dis* 1988; 158: 1253- 60.
- [24] Stokes J Jr, *et al.* Immunity in mumps. VI Experimentation on the vaccination of human beings with formolized mumps virus. *J Exper Med* 1946 ; 84(5) : 407-28.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2135664/pdf/407.pdf> (consulté le 23/11/2015).

- [25] Sugg WC, *et al.* Field evaluation of live virus mumps vaccine. J Pediatr 1968; 72: 461-66.
- [26] Fiebelkorn AM, *et al.* Mumps post exposure prophylaxis with a third dose of measles-mumps-rubella vaccine, Orange County, New York, USA. Emerg Infect Dis 2013; 19: 1411-17.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3810923/pdf/13-0299.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [27] Ogbuanu IU, *et al.* Impact of a third dose of Measles-Mumps-Rubella vaccine on a Mumps outbreak. Pediatrics 2012; 130: e1567- 74
- [28] Nelson GE, *et al.* Epidemiology of mumps outbreak in a highly vaccinated island population and use of a third dose of Measles–Mumps–Rubella vaccine for outbreak control—Guam 2009 to 2010. Pediatr Infect Dis J 2013; 32: 374-80.
- [29] Levine H, *et al.* Preventing mumps outbreaks in confined settings. Comprehensive ring vaccination as a containment strategy. Human Vaccines 2011; 7: 1389-93.
- [30] Watson JC, *et al.* Measles, Mumps, and Rubella vaccine use and strategies for Elimination of measles, rubella, and congenital rubella syndrome and control of mumps: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR 1998; 47 RR-8: 1-57.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/00053391.htm> (consulté le 23/11/2015).
- [31] Reed D, *et al.* A mumps epidemic on St. George Island, Alaska. JAMA 1967; 199: 967-71.
- [32] Lepoutre A, *et al.* Séroprévalence des maladies à prévention vaccinale et de cinq autres maladies infectieuses en France. Résultats de deux enquêtes nationales 2008-2010. BEH 2013 ; 41-42 : 526-34.
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2013/41-42/2013_41-42_1.html (consulté le 23/11/2015).
- [33] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif à la conduite à tenir en cas d'épisodes de cas groupés d'oreillons en collectivité. 11 juillet 2013.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=364>
- [34] OMS. Note de synthèse: position de l'OMS concernant les vaccins rubéoleux. Relevé Épidémiologique Hebdomadaire 2011; 86: 301-16.
Disponible sur <http://www.who.int/wer/2011/wer8629.pdf>
- [35] Grillner L, *et al.* Outcome of rubella during pregnancy with special reference to the 17th-24th weeks of gestation. Scand J Infect Dis 1983, 15: 321-25.
- [36] Usonisa V, *et al.* Rubella revisited: where are we on the road to disease elimination in Central Europe? Vaccine 2011; 29: 9141-47.
- [37] Institut de veille sanitaire. Rubéole. Données épidémiologiques.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Rubeole/Donnees-epidemiologiques>
- [38] Furukawa T, *et al.* Rubella vaccination during an epidemic. JAMA 1970; 213: 987- 90.
- [39] Barenberg LH, *et al.* Prophylactic use of human serum against contagion in a pediatric ward. Amer J Dis Child, 1942; 63:1101.
- [40] Lundström R, *et al.* Gamma globulin against rubella in pregnancy. I Prevention of maternal rubella by gamma globulin and convalescent gamma globulin. A follow up study. Acta Paediatrica 1961; 50: 444-52.
- [41] Young MK, *et al.* Post-exposure passive immunisation for preventing rubella and congenital rubella syndrome. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 9. Art. No.: CD010586. DOI:10.1002/14651858.CD010586.pub2

- [42] McCallin PF, *et al.* Gammaglobulin as prophylaxis against rubella-induced congenital anomalies. *Obstetrics and Gynaecology* 1972; 39:185-89.
- [43] Plotkin SA, *et al.* Congenital rubella syndrome in late infancy. *JAMA* 1967; 200: 105-11.
- [44] Lundström R, *et al.* Gamma Globulin against Rubella in Pregnancy I. Prevention of maternal rubella by gamma globulin and convalescent gamma globulin: a follow-up study. *Acta Paediatrica*. 1961; 50: 444-52.
- [45] Sever JL, *et al.* Rubella epidemic 1964: effect on 6 000 pregnancies. Preliminary clinical and laboratory findings through the neonatal period: a report from the collaborative study on cerebral palsy. *Am J Dis Child* 1965; 395-407.
- [46] McDonald JC, Peckham CS. Gammaglobulin in prevention of rubella and congenital defects: a study of 30 000 pregnancies. *Br Med J* 1967; 3: 633-37.
- [47] Public Health Laboratory Service Working Party on Rubella. Studies of the Effect of Immunoglobulin on Rubella in Pregnancy. *Br Med J* 1970; 2: 497-500.
- [48] Young MK, Cripps AW. Passive immunization for the public health control of communicable diseases. Current status in four high-income countries and where to next. *Human Vaccines & Immunotherapy* 2013; 9: 1885-93.
Disponible sur <http://www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=214>
(consulté le 23/11/2015).
- [49] McLean HQ, *et al.* Prevention of measles, rubella, congenital rubella syndrome, and mumps, 2013. Prevention Summary recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2013; 62: 1-34.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6204a1.htm>
(consulté le 23/11/2015).

7 - Tétanos

7.1 - Introduction

Le tétanos est une toxi-infection aiguë grave, souvent mortelle, due à une neurotoxine extrêmement puissante produite par le *Clostridium tetani*. C'est une infection non contagieuse, prévenue par la vaccination. En raison de la généralisation de la vaccination antitétanique, la maladie est devenue rare dans les pays industrialisés.

7.2 - Agent causal

Le *Clostridium tetani* est une bactérie ubiquitaire, plus fréquente sous les tropiques que dans les pays tempérés ou froids. Il s'agit d'un bacille anaérobie strict à Gram positif, mobile, capable de sporuler, commensal du tube digestif de certains animaux. Il persiste dans la terre et les déjections animales sous sa forme sporulée, extrêmement résistante.

Il existe dix types de *Clostridium tetani*, différenciés par leur antigène flagellaire (H), mais ayant un antigène somatique O commun et produisant au moins deux exotoxines : la tétaospasme responsable de la maladie, et l'hémolysine qui n'intervient pas dans la physiopathologie du tétanos. Les différentes tétaospasmes sont identiques sur le plan antigénique, aussi une même antitoxine les neutralise-t-elle toutes [1].

7.3 - Mode de transmission

Pour que le tétanos puisse se déclarer, plusieurs conditions doivent être réunies [2] :

- 1) une vaccination antitétanique absente ou incomplète.**
- 2) la pénétration des spores dans l'organisme.** Celle-ci se fait via une effraction cutanée ou muqueuse, même minime, contaminée par de la terre, de la poussière ou des déjections animales soit : plaies accidentelles (blessures même punctiformes, lacérations, morsures d'animaux, brûlures...), plaies chroniques (ulcères de jambe, gangrène...), injection de drogues intraveineuses, actes médicochirurgicaux réalisés dans des conditions d'hygiène sub-optimales (injections intramusculaires avec des aiguilles mal stérilisées, circoncision, section du cordon ombilical avec des instruments souillés, avortement septique...), et très rarement à la suite d'otites (tétanos céphalique).
- 3) des conditions d'anaérobiose,** permettant alors, au site de la plaie, la germination des spores et la production de toxines par le bacille. Ce processus est d'autant plus favorisé qu'il y a présence de corps étrangers, de tissus nécrosés, de phénomène ischémique ou d'infection associée, provoquant l'abaissement du potentiel d'oxydoréduction.

7.4 - Physiopathologie

Le bacille tétanique ne possède pratiquement pas de propriétés invasives, aussi l'infection causée par la bactérie elle-même reste-t-elle strictement localisée. La bactérie va sécréter deux exotoxines : la tétaolysine (ou hémolysine), antiphagocytaire, et la tétaospasme, qui vont être disséminées dans les circulations sanguine et lymphatique et y persister plusieurs jours. La tétaospasme, neurotrope, va ensuite pénétrer dans les nerfs périphériques, cheminer de façon centripète via les axones des motoneurones. Au niveau synaptique, la toxine bloque la libération des neuromédiateurs (glycine et acide gamma amino-butyrique - GABA), levant ainsi l'inhibition des systèmes moteurs alpha et gamma. La synchronisation des contractions des groupes musculaires agonistes et antagonistes ne se fait plus ; ainsi dès que le patient veut ouvrir la bouche, les masséters vont se contracter, provoquant le trismus caractéristique. La rigidité musculaire va se généraliser, résultant de l'arrivée au niveau du système nerveux central de stimuli afférents non inhibés, avec

survenue de spasmes quand ces stimuli augmentent d'intensité. Des stimuli émotionnels et sensoriels peuvent aussi induire ces spasmes. On peut observer aussi un effet direct de la toxine sur le système nerveux sympathique, dont l'inhibition provoque une augmentation des catécholamines à l'origine de manifestations dysautonomiques. Tous les effets de la toxine tétanique s'épuisent d'eux-mêmes et sont entièrement réversibles [1,2].

7.5 - Caractéristiques de la maladie

Le diagnostic de tétanos est établi sur les signes cliniques et sur le contexte (statut vaccinal défectueux, plaie). Aucun test biologique ne pourra venir confirmer le diagnostic [1].

Trois formes cliniques sont possibles : tétanos généralisé, localisé et céphalique. Le tétanos néonatal, forme généralisée la plus fréquente dans les pays en voie de développement, n'existe plus dans les pays occidentaux qui bénéficient d'excellentes couvertures vaccinales. En France, seuls les tétanos généralisés sont à déclaration obligatoire [2,5].

Bien que la période d'incubation soit décrite comme pouvant aller d'une journée à plusieurs mois, la majorité des cas se déclare entre 3 et 21 jours après l'inoculation des spores. Ainsi, l'analyse des cas déclarés en France entre 2005 et 2014 a montré une incubation médiane de 7 jours, avec des extrêmes allant de 24 heures à 31 jours ; 85 % des patients présentaient des symptômes dans les 15 jours suivant l'inoculation [5]. Il y a une relation directe entre le site d'inoculation et la période d'incubation, les périodes les plus longues étant observées en cas de blessure à distance du système nerveux central. La gravité de la maladie est inversement proportionnelle à la durée d'incubation [1,2].

Même si le nombre de cas annuels de tétanos reste faible (moins de 20 cas déclarés chaque année entre 2005 et 2014 [5], soit une incidence annuelle moyenne de 0,16 cas/million d'habitants sur cette période), cette infection demeure une maladie grave, entraînant une hospitalisation prolongée en service de réanimation, pouvant s'accompagner de séquelles et dont la létalité est élevée (en moyenne, 25 à 30 % des cas décèdent). L'analyse des cas déclarés montre les caractéristiques épidémiologiques suivantes : pour une majorité de cas (de l'ordre de 75 %) on retrouve comme porte d'entrée une blessure minime, souillée par de la terre ou des débris végétaux, mais la part prise par les plaies chroniques n'est pas négligeable (10 à 15 %) et pour environ 10 à 15 % des cas la porte d'entrée peut passer totalement inaperçue. Cette maladie affecte les tranches d'âge les plus élevées de la population (sur 95 cas déclarés, 78 %, avaient 70 ans et plus), principalement des femmes (73 %), moins bien protégées que les hommes. Toutefois, il faut souligner, qu'au cours de ces 25 dernières années, 8 cas de tétanos ont été déclarés en France chez des enfants âgés de moins de 15 ans. Si 5 d'entre eux n'avaient pas été vaccinés (nés hors de France), pour les trois autres, les parents et/ou le médecin étaient opposés à la vaccination pour des raisons « philosophiques », mouvance que l'on retrouve dans d'autres pays occidentaux [6].

Comme le tétanos ne peut pas se transmettre de personne à personne et que les malades ne développent aucune immunité à la suite de l'infection, il n'existe donc aucune immunité de groupe possible et **seules la vaccination et l'immunisation passive par injection d'immunoglobulines peuvent protéger de la maladie.**

7.6 - Vaccination antitétanique

La prévention efficace contre le tétanos est donc la vaccination antitétanique généralisée, incluant une politique de rappels bien conduite. Le vaccin est disponible depuis 1938, d'une efficacité et d'une innocuité quasiment parfaites, sans aucune contre-indication [7]. Il fait partie, en France, des vaccins obligatoires en ce qui concerne la primo-vaccination chez l'enfant jusqu'à l'âge de 18 mois [8].

Les différents vaccins présents sur le marché contiennent un minimum de 20 UI ou 40 UI d'anatoxine tétanique adsorbée sur sels d'aluminium. Pour chaque injection, la dose de vaccin est de 0,5 ml à administrer par voie sous-cutanée ou intramusculaire [8,9].

Pour les nourrissons, l'utilisation d'un vaccin combiné hexavalent contre le tétanos, la diphtérie, la coqueluche (vaccin acellulaire), la poliomyélite (vaccin inactivé), les infections à *Haemophilus influenzae* de type b et l'hépatite B permet d'immuniser contre ces maladies en une seule injection aux âges de 2, 4 et 11 mois, selon le nouveau schéma vaccinal introduit en 2013 [10].

Concernant le tétanos, les rappels ultérieurs sont recommandés à l'âge de 6 ans avec un vaccin combiné tétravalent (DTCaPolio), contenant la valence coqueluche acellulaire (Ca) avec les composantes tétanique et diphtérique à concentration normale ; puis, entre 11 et 13 ans, le rappel est administré avec un vaccin combiné contenant des doses réduites d'anatoxine diphtérique et d'antigènes coquelucheux (dTcaPolio) [10].

Par la suite, les rappels de l'adulte sont recommandés aux âges fixes de 25 ans, 45 ans et 65 ans, puis à 75 ans, 85 ans, etc. (intervalle de dix ans à partir de 65 ans, compte tenu de l'immunosénescence), en utilisant un vaccin combiné tétanique, poliomyélique et diphtérique à dose réduite d'anatoxine (dTPolio) [10]. Dans le cadre du recalage des adultes sur le nouveau calendrier vaccinal, un intervalle maximal de vingt-cinq ans est toléré pour les adultes âgés de 25 à 65 ans et de quinze ans au-delà de cet âge. Dans les deux cas, un intervalle d'au moins cinq ans est requis entre deux vaccins de rappel. En cas d'absence de vaccination ou de statut vaccinal inconnu, la primo-vaccination de l'adulte comporte deux doses à au moins un mois d'intervalle entre chaque dose, par voie sous-cutanée profonde ou intramusculaire. Une dose de vaccin est nécessaire un an après la primo-vaccination, puis les rappels doivent être faits en fonction de l'âge en respectant le calendrier vaccinal chez l'adulte.

7.7 - Seuil de protection

Après avoir fait une revue de la littérature, Tasman et ses collaborateurs suggèrent de retenir la valeur seuil de 0,01 UI/mL, mesurée par un test de neutralisation comme seuil minimum d'anticorps circulant requis pour assurer d'une immunité vis-à-vis du tétanos [11]. Ce seuil a été ensuite repris dans plusieurs études, en particulier celles ciblant la vaccination des mères pour lutter contre le tétanos néo-natal. En particulier MacLennan *et al.* [12,13] ont ainsi pu montrer dans des études successives réalisées en Nouvelle Guinée chez des femmes enceintes, que chez les mères, un taux d'antitoxine à 0,01 UI/mL mesuré par neutralisation au moment de l'accouchement protégeait les nouveau-nés contre le tétanos néo-natal.

En ce qui concerne les tests Elisa standards utilisés en pratique courante les seuils pris en compte sont supérieurs, avec des concentrations d'antitoxines d'au moins 0,10 UI à 0,16 UI/mL [14].

7.8 - Durée de l'immunité

Le vaccin antitétanique est l'un des vaccins les plus immunogènes, avec des taux protecteurs obtenus même dans le cas où la vaccination est débutée dans la période néo-natale. Si la première dose de vaccin administrée ne permet pas d'obtenir un taux protecteur, dans les 15 jours après l'injection de la dose suivante on observe une ascension rapide et un pic du taux des anticorps, puis un déclin rapide au cours des deux mois suivants, suivi d'une diminution plus lente du taux d'anticorps au cours des années suivantes [14].

Des études ont montré une très bonne réponse immunitaire à la primo-vaccination chez les nourrissons nés à terme et pour qui on avait mis en évidence, avant l'administration de la première dose de vaccin à l'âge de 2 mois, des titres élevés d'anticorps maternels circulants, et ce quel que soit le type de vaccin utilisé [15,16]. Dans une étude comparant 13 candidats vaccins trivalents contenant le coquelucheux acellulaire au vaccin trivalent à germe coqueluche entier, Edwards montre des MGT (moyennes géométriques des titres) comprises entre 1,11 et 7,43 UI/mL avant la première dose et comprises entre 3,09 et 22,51 UI/mL

après la 3^{ème} dose, démontrant ainsi l'absence d'inhibition de l'induction d'une immunité active chez le nouveau-né de mères vaccinées pendant leur grossesse [16]. En ce qui concerne les prématurés, ils répondent en fonction de leur âge chronologique et l'âge de primo-vaccination ne doit pas être retardé [17,18].

Au cours de la première année de vie, le taux d'anticorps produits sera d'autant plus haut que l'âge à la 3^{ème} dose est élevé et que les intervalles entre les doses sont de deux mois plutôt qu'un mois. Toutefois, Brown et son équipe ont montré que les titres d'anticorps mesurés après l'administration du rappel entre 12 et 18 mois plus tard sont identiques, quel que soit le calendrier vaccinal utilisé, avec des moyennes géométriques des titres comprises entre 27,5 et 48 UI/mL [19]. Chez les enfants ayant reçu une primo-vaccination et une dose de rappel, les taux d'anticorps post-vaccinaux sont retrouvés à des niveaux élevés et l'immunité conférée persiste bien au-delà de dix années [20,21]. Depuis, des études plus récentes de séroprévalence ont confirmé ces résultats [22-25].

Chez l'adulte, plusieurs études ont montré la persistance des anticorps à des taux protecteurs, avec une bonne réponse immunitaire même quand l'intervalle depuis la dernière dose est au-delà de 20 ans, mais à condition d'avoir au préalable reçu une primo-vaccination complète [26,27]. Ainsi dans une de ses études, Simonson montre la décroissance exponentielle des anticorps chez les sujets ayant reçu uniquement une primo-vaccination, avec 25 à 30 ans après, 28 % des personnes incluses dans l'étude présentant un taux en dessous du seuil de protection. Par contre, même pour des délais allant jusqu'à 30 ans après la primo-vaccination, une seule dose de vaccin permettait de revenir à un titre protecteur.

Le rationnel visant à maintenir des rappels à l'âge adulte repose sur la volonté d'assurer, pour l'ensemble de la population le maintien d'un taux d'anticorps au-delà du seuil considéré comme protecteur, en particulier dans la population âgée. En effet, outre une couverture vaccinale estimée à 60 % chez les plus de 65 ans [28] liée à une politique de rappels pas toujours bien suivie dans cette population, l'immunosénescence inhérente au grand âge fait craindre une moins bonne réponse à la vaccination [29-31].

7.9 - Les immunoglobulines antitétaniques

Les immunoglobulines humaines, Gammatétanos® sont disponibles depuis 1960, et ont progressivement remplacé les gammaglobulines équine Immunoglobuline équine tétanique Pasteur®. La dose prophylactique recommandée est de 250 UI d'immunoglobulines humaines antitétaniques, injectées en intramusculaire, en respectant un site d'injection éloigné de celui utilisé pour le vaccin [32,33]. Cette dose permet d'obtenir un taux d'antitoxines sériques supérieur à 0,01 UI/mL en 2 à 3 jours et qui persiste pendant au moins 4 semaines [34,35]. Contrairement à ce qui était observé avec les immunoglobulines équine, les effets indésirables observés sont mineurs, essentiellement des réactions locales à l'injection, résolutives en 48h [36].

7.10 - Prophylaxie post-exposition. Conduite à tenir en cas de plaie [32]

Le risque de tétanos sera majoré en cas de prise en charge tardive d'une plaie. Outre le nettoyage, la désinfection et le parage de la plaie, la mise éventuelle sous antibiothérapie [2,3], l'administration immédiate d'une dose d'anatoxine tétanique est recommandée lorsque la personne n'est pas à jour de ses vaccinations selon le calendrier vaccinal en cours. Si en outre, la plaie est majeure (*i.e.* : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement) ou susceptible d'avoir été contaminée par des germes d'origine tellurique, l'administration d'une dose d'immunoglobulines tétaniques complètera cette prévention.

La conduite à tenir est résumée dans le tableau ci-dessous.

Tableau 6 - Conduite à tenir en cas de plaie

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

* Personnes âgées de moins de 65 ans ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de 20 ans. Personnes âgées de 65 ans et plus ayant reçu une dose de vaccin contenant une valence tétanique depuis moins de 10 ans.

** Plaie majeure : plaie étendue, pénétrante, avec corps étranger ou traitée tardivement.

Outre la prévention immédiate du tétanos, l'administration d'anatoxine tétanique doit s'inscrire dans une optique de mise à jour du statut vaccinal de la personne concernée. Ainsi, l'utilisation d'un vaccin trivalent (dTPolio) voire tétravalent (dTcaPolio) devrait être préférée au vaccin tétanique monovalent. La personne vaccinée devra être informée de la nécessité éventuelle de compléter la mise à jour de ses vaccinations et de la date de son prochain rappel, en application des recommandations du calendrier vaccinal en vigueur [10,32].

Certains services d'urgences utilisent un test rapide de détection du seuil des anticorps antitétaniques pour une aide à la décision quant à la prescription des gammaglobulines (dans le but d'éviter une prescription inutile). Dans l'attente de la publication des recommandations de la Haute Autorité de santé, HAS) concernant la place des tests rapides de détection des anticorps antitétaniques, cette pratique n'a pas été intégrée à la conduite à tenir en cas de plaie et reste de la seule responsabilité des médecins seniors des urgences [37-39].

Au total, la prophylaxie post-exposition au tétanos chez les personnes non à jour de vaccination repose sur :

- les Ig spécifiques dans les situations à risque élevé de tétanos ;
- la mise à jour de la vaccination dans les autres situations.

Références

- [1] Debord T, Lapeyre E. Tétanos. In EMC, Pathologie, Traité: maladies infectieuses, tome II, fascicule 8-038-G-10 (1995).
- [2] Antona D, Renault A. Prévention du tétanos. Rev Prat 2007; 57(2): 211-1.
- [3] CMIT. Tétanos in : E. Pilly, Maladies infectieuses et tropicales, 25^{ème} édition : ALINEA Plus Ed ; 2016 : pp 320-21.
- [4] Antona D. Le tétanos en France en 2008-2011. Bull EpidemiolHebd 2012; 26:303-6.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2012/BEH-n-26-2012> (consulté le 23/11/2015).
- [5] InVS. Maladies à déclaration obligatoire: le tétanos.
Disponible sur <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-infectieuses/Maladies-a-prevention-vaccinale/Tetanos> (consulté le 23/11/2015).
- [6] Fair E, *et al.* Philosophic objection to vaccination as a risk for tetanus among children younger than 15 years. Pediatrics 2002; 109(1): E2.
- [7] Roper MH, *et al.* Tetanus toxoid in: Vaccines, 6th edition, Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA eds. Saunders Elsevier company, 2013 pp: 746-72.
- [8] Direction générale de la santé, Comité technique des vaccinations. La vaccination contre le tétanos. In: Guide des vaccinations, Editions INPES. 2012; pp 230-35.
Disponible sur http://www.inpes.sante.fr/10000/themes/vaccination/guide-vaccination-2012/pdf/GuideVaccinations2012_Vaccination_contre_le_tetanos.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [9] Vaccin tétanique Pasteur. Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0187329.htm> (consulté le 23/11/2015).
- [10] Le calendrier des vaccinations et les recommandations vaccinales 2015.
Disponible sur <http://www.sante.gouv.fr/le-calendrier-vaccinal.html> (consulté le 23/11/2015).
- [11] Tasman A, Huygen FJA. Immunization against tetanus of patients given injections of anti-tetanus serum. Bulletin OMS, Genève, 1962: 397-407.
- [12] MacLennan R, *et al.* Immunization against neonatal tetanus in New Guinea: antitoxin response of pregnant women to adjuvant and plain toxoids. WHO Bulletin 1965; 32: 683-97.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2555243/> (consulté le 23/11/2015).
- [13] Mac Lennan R. Prevention of neonatal tetanus in developing countries. In: Proceedings of the sixth international conference on tetanus, Lyon, France, 3-5 December 1981. Lyon, Fondation Merieux: 113-21.
- [14] Borrow R, *et al.* The immunological basis for immunization series. Module 3: Tetanus. Update 2006 WHO Immunization, Vaccines and Biologicals; 52 pp.
- [15] Barkin R.M, *et al.* Pediatric diphtheria and tetanus toxoids vaccine: clinical and immunologic response when administered as the primary series. J Pediatr. 1985; 106: 779-81.
- [16] Edwards KM, *et al.* Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: overview and serologic response. Pediatrics 1995; 96: 548-57.

- [17] Bernbaum JC, *et al.* Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis immunizations. *J Pediatr.* 1985; 107: 184-88.
- [18] Slack M, *et al.* DT5aP-Hib-IPV and MCC vaccines: preterm infants' response to accelerated immunization. *Arch Dis Child.* 2005; 90(4): 338-41.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1720330/pdf/v090p00338.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [19] Brown GC, *et al.* Responses of infants to DTP-P vaccine used in nine injection schedules. *Public Health Rep.* 1964; 79: 585-602.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1915462/pdf/pubhealthreporig00067-0039.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [20] Orenstein WA, *et al.* Diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, combined. Recent Advances in Immunization: A Bibliographic Review. 1983 Pan American Health Organization (no. 451) Washington, DC 30-51.
- [21] Barrett CD, *et al.* Multiple antigen immunization of infants against poliomyelitis, diphtheria, pertussis and tetanus, II: response of infants and young children to primary immunization and eighteen-month booster. *Am J Public Health* 1959; 49: 644-55.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1372843/pdf/amjphnation00321-0066.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [22] Vergara R, *et al.* Reduced-antigen-content-diphtheria-tetanus-acellularpertussis and inactivated polio vaccine as a booster for adolescents 10 to 14 years of age. *European Journal of Pediatrics*, 2005; 164: 377-82.
- [23] Ramsay ME, *et al.* Antibody response to accelerated immunization with diphtheria, tetanus, pertussis vaccine. *Lancet*, 342: 203-5.
- [24] Swartz TA, *et al.* Immune response to a diphtheria and tetanus toxoid administration in a three-dose diphtheria tetanus whole-cell pertussis/enhanced inactivated poliovirus vaccination schedule: a 7-year follow-up. *European Journal of Epidemiology*, 2003; 18: 827-33.
- [25] Scheifele DW, *et al.* A comparative study of PENTA vaccine booster doses given at 12, 15, or 18 months of age. *Vaccine*, 1999; 17: 543-50.
- [26] Viana PO, *et al.* Humoral and cellular immune responses to measles and tetanus: the importance of elapsed time since last exposure and the nature of the antigen. *J Clin Immunol.* 2010; 30: 574-82.
- [27] Simonsen O, *et al.* Immunity against tetanus and effect of revaccination 25–30 years after primary vaccination. *Lancet* 1984; 2:1240-42.
- [28] Guthmann JP, *et al.* La couverture vaccinale diphtérie, tétanos, poliomyélite chez l'adulte en France : résultats de l'enquête Santé et Protection Sociale, 2002. *Bull Epidemiol Hebd* 2007; 51-52: 441-45
Disponible sur http://www.invs.sante.fr/beh/2007/51_52/beh_51_52_2007.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [29] Simonsen O, *et al.* Evaluation of vaccination requirements to secure continuous antitoxin immunity to tetanus. *Vaccine* 1987; 5: 115-22.
- [30] Hainz U, *et al.* Insufficient protection for healthy elderly adults by tetanus and TBE vaccines. *Vaccine* 2005; 23: 3232-35.

- [31] Centers for Disease Control and Prevention. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Adults Aged 65 Years and Older (ACIP). MMWR 2012; 61(25): 468-70.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6125a4.htm> (consulté le 23/11/2015).
- [32] Haut Conseil de la santé publique. Avis relatif aux rappels de vaccination antitétanique dans le cadre de la prise en charge des plaies. 24 mai 2013
Disponible sur www.hcsp.fr/Explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=350 (consulté le 23/11/2015).
- [33] Gammaglobulines antitétaniques humaines LFB-BIOMEDICAMENTS. Résumé des caractéristiques du produit.
Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/> (consulté le 23/11/2015).
- [34] Rubbo SD. New approaches to tetanus prophylaxis. Lancet 1966; 2: 449-53.
- [35] McComb JA. The prophylactic dose of homologous tetanus antitoxin. N Engl J Med. 1964; 270: 175-78.
- [36] Forrat R, *et al.* Evaluation of the safety and pharmacokinetic profile of a new, pasteurized, human tetanus immunoglobulin administered as sham, postexposure prophylaxis of tetanus. Antimicrob Agents Chemother. 1998 Feb; 42(2): 298-305.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC105404/pdf/ac000298.pdf> (consulté le 23/11/2015).
- [37] Haute Autorité de santé. Mise en évidence de l'immunoprotection antitétanique en contexte d'urgence. Evaluation des tests rapides immunochromatographiques. Note de cadrage. Décembre 2009.
Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-12/mise_en_evidence_de_limmunoprotection_antitetanique_en_contexte_durgence-note_de_cadrage.pdf (consulté le 23/11/2015).
- [38] Elkharrat D, *et al.* Intégration d'un test rapide dans l'algorithme ministériel actuel pour affiner la prophylaxie antitétanique proposée aux blessés vus dans les services d'urgences. Médecine et maladies infectieuses 2005; 35: 323-28.
- [39] Stubbe M, *et al.* Improving tetanus prophylaxis in the emergency department: a prospective, double-blind cost-effectiveness study. Emerg Med J. 2007; 24:648-53.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2464632/pdf/648.pdf> (consulté le 23/11/2015).

8 - Varicelle

La vaccination généralisée contre la varicelle des enfants à partir de l'âge de 12 mois n'est pas recommandée dans une perspective de santé publique en France. En revanche, parmi les recommandations particulières mentionnées au calendrier vaccinal, il est précisé depuis 2004 que la vaccination contre la varicelle est recommandée pour les adultes exposés à la varicelle, immunocompétents sans antécédent de varicelle ou dont l'histoire est douteuse (le contrôle de la sérologie étant facultatif), **dans les trois jours suivant l'exposition à un patient avec éruption** (selon un schéma à deux doses espacées de 4 à 8 semaines ou de 6 à 10 semaines selon le vaccin utilisé). Cette recommandation a été étendue en 2014 aux adolescents à partir de 12 ans.

Outre la vaccination, il est aussi possible d'utiliser des immunoglobulines (Ig) pour prévenir l'infection par le virus varicelle-zona (VZV) chez une personne ayant été exposée.

La décision d'administrer un traitement en post-exposition dépendra de plusieurs facteurs :

- 1) l'immunité du patient vis à vis du VZV ;
- 2) le risque d'infection selon la nature du contact ;
- 3) l'existence d'un risque de complication plus élevé que celui de la population générale ;
- 4) l'efficacité et la tolérance de l'immunisation post-exposition.

8.1 - Epidémiologie

L'infection par le virus varicelle zona (VZV) est très contagieuse, son acquisition au cours de la vie est « quasi obligatoire ». En France, le taux d'incidence annuel de la varicelle est de 1 255 cas pour 100 000 habitants, avec une grande disparité selon l'âge (5 974 pour 100 000 avant 15 ans, 10 pour 100 000 au delà de 65 ans) [1]. La force d'infection (c'est-à-dire l'incidence chez les personnes non immunes) est maximale à l'âge de 5 ans, avec un deuxième pic à 30 ans [1]. Les cas survenant à partir de l'âge de 15 ans ne représentent plus que 8,3 % de l'ensemble des cas de varicelle survenant chaque année en France, alors que l'on retrouve dans cette classe d'âge 26 % des hospitalisations pour varicelle et 69 % des décès par varicelle. Il a ainsi été estimé que chez les plus de 15 ans le risque de décès par varicelle était 30 fois plus élevé et celui d'hospitalisation 7 fois plus élevé que chez les enfants âgés de 1 à 4 ans [1]. Ces données illustrent la gravité de la maladie chez l'adulte, comparativement à l'enfant.

De la même façon que l'âge adulte est un facteur de risque de varicelle grave, l'immunodépression expose à un risque accru de complications, notamment les déficits de l'immunité cellulaire (chimio et/ou radiothérapie, corticothérapie, déficit congénital de l'immunité cellulaire...).

8.2 - Histoire naturelle

La transmission du VZV se fait de personne à personne, par voie muqueuse respiratoire et conjonctivale, au contact des virus contenus dans l'aérosol émis à partir du fluide des vésicules ou des sécrétions respiratoires des personnes infectées.

Après l'infection, le VZV se multiplie dans les ganglions lymphatiques pendant plusieurs jours, entraînant une première virémie de faible amplitude vers J4-J5, permettant au virus de gagner les viscères à partir desquels la multiplication virale sera beaucoup plus marquée, responsable d'une seconde virémie vers J9-J10. Cette virémie est détectable dans les cellules mononuclées circulantes entre cinq jours avant et deux jours après l'apparition de l'éruption.

L'incubation est d'une durée de 14 à 16 jours, pouvant atteindre trois semaines voire plus (après immunisation passive ou chez les personnes immunodéprimées par exemple).

Chez les malades atteints de varicelle la transmission du VZV commence un à deux jours avant l'apparition de l'éruption, puis se poursuit jusqu'à l'assèchement des lésions (les croûtes ne sont pas contagieuses), environ 5 jours après le début de l'éruption. Dans le cas du zona, la période de contagiosité est moins bien documentée. Elle persisterait environ une semaine après l'apparition de l'éruption.

Le risque de syndrome de varicelle congénitale (hypoplasie des membres, atteinte du système nerveux central et de l'œil notamment) serait de 0,4 % à 2 % chez les femmes enceintes ayant présenté une varicelle, essentiellement avant la 20^e semaine de grossesse.

La varicelle néonatale succède à une varicelle maternelle survenue dans les trois semaines précédant l'accouchement. Le risque de transmission au nouveau-né se situe entre 20 et 50 % et la varicelle néonatale survient dans les dix premiers jours de vie. La gravité de la varicelle du nouveau né dépendrait de la date de la varicelle de la mère, elle serait maximale quand la varicelle de la mère est survenue entre 5 jours avant et 2 jours après la naissance, même si cela est débattu [2]. En effet durant cette période, la virémie est importante chez la mère et les anticorps maternels sont absents (ces anticorps ne sont transmis que 5 à 6 jours après le début de l'éruption, donc si l'accouchement survient avant ce délai, le fœtus contaminé ne bénéficiera d'aucune protection d'origine maternelle) [3,4]. Lors des varicelles néonatales survenant selon cette chronologie, les formes graves concerneraient 17 % à 30 % des nourrissons, avec un taux de mortalité chez ces nourrissons infectés qui se situerait entre 20 % et 30 % [5]. Une telle gravité serait surestimée selon certains auteurs [2]. Soulignons que le risque de varicelle néonatale ne concerne que les nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle et non un zona, puisque dans ce dernier cas les anticorps maternels sont présents et sauront protéger le fœtus.

8.3 - Déterminer le statut immunitaire d'un patient vis à vis du VZV

En l'absence de recommandation de vaccination généralisée (ce qui est le cas en France), un antécédent de varicelle rapporté par un patient a une valeur prédictive positive proche de 100 % pour la séropositivité vis à vis du VZV (en d'autres termes, la probabilité d'avoir déjà eu la varicelle chez une personne qui déclare l'avoir déjà eu est proche de 100 %) [6]. Dans ce cas, en l'absence d'immunodépression connue, on considère que l'immunité est acquise et qu'aucune mesure complémentaire de protection n'est nécessaire en cas d'exposition.

L'autre situation où la personne sera considérée comme immunisée, toujours en l'absence d'immunodépression, est un antécédent documenté de vaccination contre la varicelle (deux doses).

En l'absence d'antécédent connu de varicelle, une immunité contre le VZV est tout de même retrouvée chez la majorité des adultes (de l'ordre de 65 %). Cette proportion est encore plus importante chez les personnes ayant une histoire douteuse [6-8]. Cela signifie que, dans le contexte de l'urgence succédant à une exposition à un cas de varicelle, où l'objectif sera d'administrer au plus vite un vaccin ou des immunoglobulines en se basant uniquement sur l'antécédent de varicelle rapporté par le patient, une importante proportion de patients recevrait inutilement une immunisation préventive. De ce fait, la pratique immédiate d'un prélèvement pour sérologie et la tentative d'obtention de son résultat en urgence restent souhaitables chez l'immunocompétent. Dans le cas où le résultat ne peut être obtenu en urgence, la connaissance de sa positivité permettra d'éviter l'administration de la seconde dose de vaccin.

Il est admis que la mise en évidence d'anticorps dans le sérum par un test sérologique indique l'existence d'une immunité et d'une protection contre les infections par le VZV. Toutefois, des faux positifs ont pu être observés, notamment avec les tests d'agglutination au latex [9,10] ou chez des patients immunodéprimés [11,12]. Les personnes immunodéprimées seront donc toujours considérées comme non protégées vis-à-vis des infections à VZV, même en cas de sérologie VZV précédemment positive.

8.4 - Définir un contact à risque de transmission du VZV

La varicelle est une maladie extrêmement contagieuse. Les taux d'attaque secondaire les plus souvent admis sont de l'ordre de 85 % (65 à 100 %) en cas d'exposition familiale, et de 20 % (10 à 35 %) en cas d'exposition extra-familiale, professionnelle par exemple [6,13,14]. Lors d'un contact, le risque d'infection apparaîtrait en cas de rencontre face à face et d'une durée de cinq minutes au moins [6]. Croiser le patient dans une même pièce ne suffirait pas. Toutefois, il semble prudent de ne pas adopter une définition trop restrictive d'un contact infectant, notamment pour des personnes à très haut risque de complication (immunodéprimés ou nouveau-nés notamment).

Il a toujours été admis que le risque de transmission du VZV au contact d'un cas de zona était inférieur à celui associé à la varicelle. Toutefois des travaux plus récents montreraient un taux d'attaque secondaire similaire à celui de la varicelle [15,16].

8.5 - Immunisation passive (immunoglobulines)

Les premières données suggérant une efficacité des immunoglobulines (Ig) polyvalentes administrées dans les 72 heures suivant l'exposition pour atténuer les signes cliniques chez l'enfant réceptif exposé au domicile, remonte au début des années 1960 [17,18]. Dans un deuxième temps, des Ig préparées à partir de sérum de patients convalescents ont montré leur capacité à prévenir ou atténuer la varicelle chez des enfants en bonne santé exposés à la varicelle ainsi que chez des enfants atteints de leucémie [19,20].

Au début des années 1980, des Ig "spécifiques" anti-VZV ont été commercialisées aux Etats-Unis et au Canada, contenant au moins 10 fois le titre d'anticorps anti-VZV retrouvé dans les préparations d'Ig non spécifiques. Même si on ne dispose pas d'essai comparatif randomisé contrôlé contre placebo, une étude menée auprès d'enfants immunodéprimés ayant été exposés à la varicelle dans leur foyer et ayant reçu des Ig spécifiques dans les 96 heures suivant l'exposition, a montré un taux d'attaque d'environ 65 %, inférieur au taux historique de 87 % attendu dans la population normale [2]. Le nombre de formes étendues (100 lésions et plus) était également plus bas qu'attendu après administration d'Ig spécifiques. Dans une autre série de cas de 173 patients non immuns à risque élevé de varicelle grave ayant été exposés au VZV et ayant reçu une préparation d'Ig spécifiques, 11 % des participants ont présenté une varicelle (le plus souvent très peu sévère, plus marquée chez les patients atteints de leucémie) et 9 % une séroconversion, alors que 80 % n'ont pas été infectés [21].

Concernant le risque de varicelle néonatale, il n'est pas démontré que l'administration d'Ig spécifiques au nouveau-né, à la naissance ou dès l'apparition de la varicelle chez la mère, est capable de prévenir la varicelle néonatale. Toutefois, en se basant également sur des comparaisons historiques (potentiellement discutables), les Ig spécifiques seraient en mesure de réduire le risque de formes graves [2,22].

Chez l'adulte, là encore aucun essai comparatif d'un niveau de preuve satisfaisant n'est disponible à notre connaissance pour permettre une estimation précise de l'efficacité des Ig spécifiques en post-exposition. Une étude a été menée par le fabricant de VariZIG®¹ chez 60 femmes enceintes séronégatives, exposées essentiellement au sein de leur foyer [23]. Elles ont été randomisées en trois groupes : VariZIG® intraveineux, VariZIG® intramusculaire et VZIG® (produit de référence) à la même dose (125 IU/10 kg d'Ig et au maximum 625 IU). Le VariZIG® était administré jusqu'à 14 jours après l'exposition. Après un suivi de 42 jours, l'incidence de la varicelle était de 33 %, similaire dans les trois groupes. Dans tous les cas, il s'agissait de varicelles très peu sévères, suggérant une efficacité des Ig.

¹ Préparation composée de gammaglobulines (IgG) extraites de plasma humain qui contient un taux élevé d'anticorps contre le virus varicelle-zona (anti-VVZ). L'activité thérapeutique est exprimée en unités internationales (UI), relativement aux références internationales de préparation des immunoglobulines contre le virus varicelle-zona de l'OMS. Chaque fiole de 1,2 ml contient 125 UI d'anticorps anti-VZV. La dose recommandée pour une patiente adulte est de 125 UI/10 kg de poids corporel, jusqu'à un maximum de 625 UI. VariZIG® doit être administré par voie intraveineuse (IV) ou intramusculaire (IM).

En France, une préparation d'Ig spécifique est disponible, le Varitect®. Ce médicament dérivé du sang, fabriqué par un laboratoire allemand, est délivré par les pharmacies hospitalières selon une procédure d'ATU (autorisation temporaire d'utilisation) nominative. Un millilitre de Varitect® contient 25 I.U. d'anticorps anti-VZV. Dans l'unique étude publiée à notre connaissance sur le Varitect®, 18 nouveau-nés hospitalisés dans une unité de soins intensifs et exposés au VZV ont reçu une perfusion de 1 ml/kg de Varitect®. Aucune varicelle n'était observée chez ces enfants et la tolérance du produit était satisfaisante [24].

En ce qui concerne les Ig polyvalentes, leur efficacité et leur tolérance ont été rapportées chez cinq enfants en cours de traitement pour une leucémie aigue, exposés à sept reprises à un cas de varicelle durant la période de suivi [25]. Les Ig polyvalentes étaient perfusées dans les trois jours suivant l'exposition, à la dose de 200 mg/kg. Aucun cas de varicelle n'est survenu et la tolérance a été satisfaisante, suggérant aux auteurs qu'il est possible d'utiliser les Ig polyvalentes en cas d'indisponibilité des Ig spécifiques.

Le taux sérique d'anticorps anti-VZV qui doit être atteint et maintenu après administration d'Ig, pour prévenir ou atténuer une varicelle, est inconnu.

Le délai durant lequel il reste utile d'administrer les Ig après l'identification du contact n'est pas clairement établi. Pour le VariZIG® ce délai qui était initialement de 96 heures a été porté à 10 jours aux Etats-Unis en 2012 [26]. Cette décision se fondait en particulier sur une étude menée chez 57 femmes enceintes séronégatives pour le VZV ayant eu un contact rapproché avec un cas de varicelle. Toutes ont reçu des Ig spécifiques, administrées jusqu'à 14 jours après exposition. Seul 33 % des patientes ont présenté une varicelle clinique, très peu sévère le plus souvent. L'incidence de la varicelle était similaire chez les femmes immunisées dans les quatre premiers jours comparativement aux femmes immunisées entre le 5^{ème} et le 14^{ème} jour. En revanche, dans ce dernier groupe, les manifestations cliniques semblaient plus marquées [23].

La durée de la protection conférée par les Ig spécifiques est inconnue. Elle est de principe fixée à une demi-vie, soit trois semaines, ce qui implique de répéter l'administration des Ig en cas de nouvelle exposition survenant plus de trois semaines après la dernière administration.

Si le patient doit être vacciné après l'administration des Ig (par exemple la vaccination après l'accouchement d'une femme pour laquelle il a été nécessaire d'utiliser des Ig après une exposition au VZV durant la grossesse), un délai de plusieurs mois doit être respecté avant l'administration des vaccins vivants contre varicelle et rougeole (les produits dérivés du sang contiennent des anticorps contre ces virus, ainsi que des anticorps contre les virus des oreillons et de la rubéole), sans quoi la souche vaccinale serait inactivée par les Ig, rendant la vaccination inefficace :

- après l'administration d'Ig spécifiques anti-VZV, ce délai est de 3 mois selon le résumé des caractéristiques du produit (RCP) du Varitect®, alors que l'« Advisory Committee on Immunization Practices » (ACIP) recommande un délai de 5 mois après l'administration des Ig spécifiques utilisées aux Etats-Unis [27]. Pour le vaccin contre la rougeole, ce délai pourrait se prolonger jusqu'à 12 mois selon les informations figurant dans le RCP du Varitect® ;
- après l'utilisation d'Ig polyvalente à la dose de 300 à 400 mg/kg par voie intra-veineuse (dose utilisée pour la substitution des déficits immunitaires), le délai à respecter avant une vaccination contre la varicelle (ou la rougeole) est de 8 mois selon l'ACIP [27]. En France, il n'existe pas de recommandation quant au délai à respecter entre l'administration d'Ig polyvalentes et une vaccination contre la varicelle, mais il est possible de raisonner par analogie avec le vaccin contre la rougeole : le Haut Conseil de la santé publique recommande que le délai à respecter entre l'administration d'une dose de 200 à 400 mg/kg d'immunoglobulines en prophylaxie post-exposition de la rougeole et l'administration d'un vaccin contre la rougeole, la rubéole et les oreillons soit d'au moins 9 mois [28].

Il est admis que les personnes immunodéprimées recevant une substitution mensuelle d'Ig polyvalentes à une dose d'au moins 400 mg/kg sont probablement protégées contre la varicelle et n'ont pas besoin de recevoir d'Ig spécifique en cas d'exposition si la dernière perfusion a été administré il y a moins de trois semaines [29].

Enfin, l'administration d'Ig serait susceptible d'allonger jusqu'à plus de quatre semaines la durée d'incubation, ce qui doit être pris en compte dans le suivi des patients ayant reçu un traitement préventif par Ig (la surveillance de l'apparition des signes de varicelle doit se poursuivre pendant au moins 28 jours après l'exposition).

Au total, chez des personnes à risque de varicelle grave, enfants et adultes, des données observationnelles montrent que les immunoglobulines (spécifiques et, à défaut, polyvalentes) permettraient de prévenir un certain nombre de cas de varicelle succédant à une exposition récente, et surtout limiterait la gravité de ces varicelles. Aux Etats-Unis, leur utilisation en post-exposition est recommandée conjointement par l'ACIP et l'AAP (« American Academy of Pediatrics »), selon des modalités qui pourraient être transposées dans la pratique en France (voir infra).

8.6 - Vaccination

La base théorique de la vaccination post-exposition tient à la capacité des vaccins varicelle d'induire une réponse immunitaire à médiation cellulaire et une réponse anticorps en cinq à sept jours [30], alors que l'incubation de la varicelle varie de 10 à 21 jours (14 jours en moyenne) et que la seconde virémie apparaît vers le 9^{ème}-10^{ème} jour après l'infection. La vaccination post-exposition est recommandée aux Etats-Unis dans les trois à cinq jours qui suivent l'exposition au VZV [6], considérant que : 1°) les études pré-homologation ont montré que le vaccin était efficace à 90 % pour prévenir la varicelle chez les personnes immunocompétentes âgées de plus de 12 mois s'il était administré dans les trois jours suivant l'exposition, et efficace à près de 70 % s'il était administré dans un délai de cinq jours et 2°) la vaccination post-exposition est par ailleurs efficace à 100 % pour atténuer la gravité de la maladie.

L'analyse des données disponibles dans la littérature anglophone retrouve plusieurs études effectuées depuis la fin des années 1970, avec différentes doses de vaccin et différentes souches vaccinales, dans différents contextes (hôpital, domicile). Ces travaux ont montré la capacité de la vaccination post-exposition, administrée chez l'enfant, un à cinq jours après une exposition au VZV, à : 1°) réduire de façon inconstante le taux d'infection et la fréquence de la varicelle, et 2°) réduire de façon constante la sévérité de la varicelle [31-38] (Tableau 7). Une seule étude effectuée conjointement chez l'enfant et l'adulte aboutissait à des conclusions similaires [39].

Une analyse des données sur la vaccination post exposition a été effectuée par la collaboration Cochrane [40]. Les auteurs estiment que, globalement, 23 % des enfants exposés ayant été vaccinés ont développé une varicelle, contre 78 % des non-vaccinés. Ils confirment que, parmi les vaccinés, les cas de varicelle étaient sans gravité et que trop peu de personnes ont été vaccinées au 4^{ème} et au 5^{ème} jour suivant l'exposition au VZV pour être en mesure d'estimer l'efficacité de la vaccination post exposition au-delà de trois jours. Enfin, ils soulignent l'absence de données, dans ces études, sur les effets indésirables succédant à la vaccination.

L'impact de la recommandation de vaccination post exposition des adultes contre la varicelle en France a été analysé à partir d'un travail de modélisation basé d'une part sur les données d'exposition de patients vus en médecine générale rapportées par les médecins Sentinelles, et d'autre part sur des données issues de la littérature [41]. Selon ce travail, si la vaccination post exposition était effectivement mise en œuvre en France (pays où la vaccination universelle des enfants n'est pas recommandée), elle permettrait d'éviter 13 cas de varicelle parmi les 52 cas pour 100 000 adultes attendus chaque année, soit une réduction de plus d'un quart des cas de varicelle de l'adulte chaque année (6 500 cas parmi les 25 700 cas de varicelle touchant chaque année des adultes pourraient être évités). Concernant les

hospitalisations, la diminution serait de l'ordre de 31 % (0,2 hospitalisation évitée pour 100 000 adultes par an).

Au total, les données disponibles suggèrent que les vaccins dérivés de la souche Oka, administrés dans les 72 heures qui suivent l'exposition à un cas de varicelle, sont à même de réduire le risque de varicelle et surtout sa gravité. Toutefois, seules des études d'un faible niveau de preuve, menées sur de petits effectifs, essentiellement chez des enfants exposés à des cas de varicelle, fondent cette conclusion. Les données d'efficacité manquent chez les adultes et/ou chez les personnes exposées à un cas de zona et/ou chez les personnes vaccinées au-delà de trois jours après l'exposition.

8.7 - Tolérance, données de pharmacovigilance

Même si, à l'instar de l'évaluation de l'efficacité, l'évaluation de la tolérance des Ig en post exposition repose sur des données d'un faible niveau de preuve, les différentes études citées plus haut ne rapportent aucun effet indésirable grave ou inattendu survenu après leur administration, quelle que soit la forme utilisée. Le profil de tolérance des Ig administrées en post exposition apparaît donc satisfaisant. Rappelons que toutes les préparations d'Ig peuvent entraîner des manifestations d'hypersensibilité et que toutes contiennent des traces d'IgA qui, chez les patients ayant un déficit en IgA, peuvent être responsables de manifestations anaphylactiques parfois sévères.

La vaccination contre la varicelle est contre-indiquée pendant la grossesse. Toute grossesse doit être évitée dans le mois suivant la vaccination. Il convient de conseiller aux femmes ayant l'intention de débiter une grossesse de différer leur projet. De même la vaccination est contre indiquée chez les personnes immunodéprimées

Les sujets vaccinés doivent être informés de la nécessité, en cas de rash généralisé, d'éviter les contacts avec les personnes immunodéprimées pendant 10 jours.

Aucun signal de pharmacovigilance n'a été rapporté en rapport avec l'utilisation du Varitect® ou avec celle des vaccins contre la varicelle de façon générale ou en post-exposition.

Tableau 7 - Récapitulatif des études de vaccination post-exposition varicelle

Référence Vaccin	Population d'étude	Lieu exposition	Délai entre exposition et vaccination	Résultat
Asano Y, 1975 [31] Oka/Biken	23 enfants atteints de diverses maladies, immunodéprimés ?? non immuns	Hôpital	Immédiate	Un seul cas clinique de varicelle, sévère
Asano Y, 1977 [32] Oka/Biken	37 enfants (1 mois -11 ans) : • 26 vaccinés, dans 21 foyers • 19 non-vaccinés, dans 15 foyers	Domicile	Dans les 3 jours	0 cas /18 enfants séronégatifs avant la vaccination chez les vaccinés 19 cas /19 chez les non-vaccinés
Asano Y, 1982 [33] Oka/Biken	45 enfants (6 mois-7 ans)	Domicile	Dans les 5 jours	0 cas/30 avec une dose vaccinale de 800 à 15 000 PFU, administrée dans les 3 jours 6 cas/10 (peu sévères) avec une dose vaccinale de 300 à 600 PFU, administrée dans les 3 jours. 5 cas/5 avec un vaccin administré aux 4 ^{ème} et 5 ^{ème} jours
Naganuma Y, 1984 [34] Oka/Biken	40 enfants	Hôpital, école	En urgence	10 cas /40, peu sévères
Arbeter AM, 1986 [35] Oka/Merck	26 enfants (18 mois-16 ans) Randomisés en deux groupes de 13, étude contrôlée contre placebo, double aveugle	Domicile	Dans les 5 jours suivant l'apparition de l'éruption du cas index	Efficacité clinique (protection contre la varicelle) : 67 % Efficacité clinique quand la vaccination était effectuée dans les 3 jours : 90 % Efficacité clinique et limitation de la sévérité : 100 %

Salzman MB, 1998 [36] Oka/Merck	10 enfants (14 mois-12 ans) sans antécédent de varicelle	Domicile	Dans les 3 jours suivant l'apparition de l'éruption du cas index	5 cas /10, peu sévères
Watson B, 2000 [37] Oka/Merck	23 femmes et 42 enfants de moins de 13 ans, sans antécédent de varicelle (ou de vaccination contre la varicelle)	Foyer pour personnes en difficulté (2 cas index)	Dans les 3 jours suivant l'exposition	Etude confuse, peu exploitable
Mor M, 2004 [38] Oka/GSK	Essai randomisé en deux groupes, contrôlé contre placebo, en double aveugle. 42 enfants (12 mois-13 ans) sans antécédent de varicelle : •22 enfants vaccinés •20 enfants recevant un placebo	Domicile	Dans les 3 jours suivant l'apparition de l'éruption du cas index	Risque de développer une varicelle, comparativement au placebo : 1,1 (IC95% : 0,55-2,21) Risque de développer une varicelle sans gravité, comparativement au placebo : 8,8 (IC95% : 1,2-51,5)
Brotons M, 2009 [39] Oka/GSK et Oka/Merck	21 personnes de moins de 13 ans, sans antécédent de varicelle (âge médian : 2 ans) 46 personnes de 13 ans et plus, sans antécédent de varicelle, ayant une sérologie négative (âge médian : 34 ans)	Domicile	Dans les 5 jours suivant l'exposition	Efficacité vaccinale (en tenant compte d'un taux d'attaque historique de 87 %) : Varicelle : 62,3 % (IC95% : 47,8-74,9) Varicelle plus sévère : 79,4 % (66,4-88,9) Pas de différence selon l'âge et le délai avant la vaccination

8.8 - Propositions de recommandation pour l'immunisation post-exposition

8.8.1 - Qui est concerné ?

C'est en particulier le risque de varicelle grave qui motive une immunisation en post exposition. Dans ce contexte, il ne sera pas possible d'attendre le résultat d'un test sérologique pour fonder la décision d'immuniser ou non sauf si le résultat peut être obtenu dans la journée. La décision d'immuniser (activement ou passivement) sera basée sur des données d'interrogatoire uniquement :

1. Absence d'antécédent de varicelle (ou histoire douteuse) ou absence de vaccination contre la varicelle.
2. Confirmation d'un contact :
 - a. face à face pendant au moins 5 minutes (cette définition n'est pas restrictive, notamment pour des personnes à très haut risque de complication) ;
 - b. avec un patient atteint de varicelle ou de zona.
3. Contact récent :
 - a. depuis moins de 3 jours quand on envisage la vaccination post-exposition (le praticien peut toutefois décider au cas par cas d'étendre ce délai à 5 jours) ;
 - b. depuis moins de 4 jours quand on envisage l'administration d'Ig.
4. Contexte exposant au risque de varicelle grave
 - a. âge adulte – y compris les femmes enceintes ² et adolescent à partir de l'âge de 12 ans ? ;
 - b. immunodépression (selon une définition très large, incluant les immunodépressions constitutionnelles et acquises) ;
 - c. nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle 5 jours (jusqu'à 7 jours) avant à 2 jours après l'accouchement ;
 - d. nouveau-nés prématurés hospitalisés.

La sérologie peut être demandée avant l'administration du vaccin (chez les immunocompétents uniquement comme on l'a vu plus haut). Son résultat obtenu dans un deuxième temps permettra, s'il s'avère positif, de se passer de la deuxième dose de vaccin.

8.8.2 - Immunoglobulines ou vaccin ?

➤ Vaccination

- Adolescents à partir de l'âge de 12 ans et adultes **immunocompétents**.

➤ Immunoglobulines :

- Personnes immunodéprimées quels que soient ses antécédents
- Femmes enceintes non immunisées quel que soit le terme de la grossesse
- Nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle périnatale
- Nouveau-nés prématurés hospitalisés :
 - prématurés nés à 28 semaines d'aménorrhée et plus, dont la mère n'est pas immunisée contre la varicelle ;

² Le but d'une immunisation passive post-exposition par l'administration d'Ig chez la femme enceinte n'est pas de prévenir la virémie, le syndrome de varicelle congénitale ou la varicelle néonatale, mais simplement de limiter le risque de complications de la varicelle, potentiellement grave chez l'adulte.

- prématurés nés à moins de 28 semaines d'aménorrhée ou pesant 1 kg ou moins, quelle que soit l'immunité de la mère vis à vis de la varicelle (dans ce cas absence de passage transplacentaire des anticorps maternels).

8.8.3 - Mode d'administration

➤ Vaccination

- Une dose de vaccin par voie sous-cutanée (il ne faudra pas oublier la deuxième dose, 4 à 8 semaines ou à 6 à 10 semaines plus tard, selon le vaccin utilisé).

➤ Immunoglobulines

- Varitect® : 0,2 à 1 ml (soit 5 à 25 IU d'anticorps anti VZV) par kg de poids corporel, par voie intraveineuse. Les doses les plus élevées sont recommandées pour les personnes ayant été les plus lourdement exposées (contact au sein du foyer par exemple).

Varitect® est un produit actuellement disponible en France sous le statut d'ATU nominative.

Pour un patient donné, la pharmacie à usage intérieur (PUI) et le médecin remplissent conjointement le formulaire de demande d'ATU nominative.

Celui-ci est disponible sur le site internet de l'ANSM rubrique ATU. Une fois rempli, il est faxé à la direction correspondante de l'ANSM.

En dehors des périodes ouvrables (en semaine après 18 h, week-end et jours fériés), une astreinte téléphonique est disponible à l'ANSM au 01 55 87 30 00.

Pour les demandes urgentes, une autorisation de détention d'un stock d'urgence peut être accordée par l'ANSM après demande préalable de la PUI. Une fois le produit administré, une régularisation doit être faite via le formulaire de demande d'ATU.

- A défaut : immunoglobulines intraveineuses polyvalentes, 200 mg/kg.

Au total, la prophylaxie après exposition à la varicelle repose sur :

- **les Ig spécifiques (ATU nominative) dans les 4 jours suivant l'exposition en cas de contre-indication au vaccin (personnes immunodéprimées quelque soient leurs antécédents, femmes enceintes non immunes, nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle au cours de la grossesse, nouveau-nés prématurés hospitalisés) ;**
- **la vaccination chez les adolescents >12 ans et chez les adultes immunocompétents non immunisés contre la varicelle dans les 3 à 5 jours suivant l'exposition avec une 2^{ème} dose 4 à 6 semaines ou 6 à 10 semaines plus tard.**

Références

- [1] Boëlle PY, Hanslik T. Varicella in non-immune persons: incidence, hospitalization and mortality rates. *Epidemiol Infect.* 2002; 129(3): 599-606.
- [2] Miller E, *et al.* Outcome in newborn babies given anti-varicella-zoster immunoglobulin after perinatal maternal infection with varicella-zoster virus. *Lancet.* 1989; 2(8659): 371-73.
- [3] Preblud SR, *et al.* Deaths from varicella in infants. *Pediatr Infect Dis.* 1985; 4(5): 503-7.
- [4] Preblud SR. Varicella: complications and costs. *Pediatrics* 1986; 78(4 Pt 2): 728-35.

- [5] Mirlesse V, *et al.* Infections à VZV. Formes de la femme enceinte et du nouveau-né. *Med Mal Infect* 1998 28(11): 782-90.
- [6] Marin M, *et al.* Prevention of varicella recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2007; 56(RR-4):1-40.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm> (consulté le 21/11/2015).
- [7] McKinney WP, *et al.* Susceptibility of hospital-based health care personnel to varicella-zoster virus infections. *Am J Infect Control*. 1989; 17(1): 26-30.
- [8] Struewing JP, *et al.* The risk of measles, mumps, and varicella among young adults: a serosurvey of US Navy and Marine Corps recruits. *Am J Public Health*. 1993; 83(12): 1717-20.
- [9] Behrman A, *et al.* A cluster of primary varicella cases among healthcare workers with false-positive varicella zoster virus titers. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2003; 24(3): 202-6.
- [10] Breuer J, *et al.* Use and limitations of varicella-zoster virus-specific serological testing to evaluate breakthrough disease in vaccinees and to screen for susceptibility to varicella. *J Infect Dis*. 2008; 197 Suppl2: S147-51.
Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5604a1.htm> (consulté le 21/11/2015).
- [11] Bendig J, *et al.* Severe chickenpox during treatment with corticosteroids. Latex assay shows false negatives. *BMJ*. 1995; 310(6975): 327-28.
- [12] Zaia JA, *et al.* Evaluation of varicella-zoster immune globulin: protection of immunosuppressed children after household exposure to varicella. *J Infect Dis* 1983;147:737-43.
- [13] Arvin AM. Varicella-Zoster virus. *Clin Microbiol Rev* 1996; 9: 361-81.
Disponible sur <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC172899/pdf/090361.pdf> (consulté le 21/11/2015).
- [14] Evans AS, Kaslow RA. *Viral infections of humans: epidemiology and control*. 4th ed New-York: Springer; 1997.
- [15] Viner K, *et al.* Transmission of varicella zoster virus from individuals with herpes zoster or varicella in school and day care settings. *J Infect Dis*. 2012; 205 : 1336-41.
Disponible sur <http://jid.oxfordjournals.org/content/205/9/1336.full.pdf+html> (consulté le 21/11/2015).
- [16] Wreghitt TG, *et al.* An analysis of infection control of varicella-zoster virus infections in Addenbrooke's Hospital Cambridge over a 5-year period, 1987-92. *Epidemiol Infect*. 1996; 117(1):165-71.
- [17] Roos AH. Modification of chicken pox in family contacts by administration of gamma globulin. *N Engl J Med*. 1962; 267: 369-76.
- [18] Brunell PA, Gershon AA. Passive immunization against varicella-zoster infections and other modes of therapy. *J Infect Dis*. 1973; 127(4): 415-23.
- [19] Brunell P, *et al.* Prevention of varicella by zoster immune globulin. *New Engl J Med*. 1969; 280(22): 1191-94.
- [20] Gershon A, *et al.* Zoster immune globulin: a further assessment. *N Engl J Med*. 1974; 290(5): 243-45.
- [21] Hanngren K, *et al.* Zoster immunoglobulin in varicella prophylaxis. A study among high-risk patients. *Scand J Infect Dis*. 1983; 15(4): 327-34.
- [22] Evans EB, *et al.* Human anti-chickenpox immunoglobulin in the prevention of chickenpox. *Lancet* 1980; 1(8164): 354-56.

- [23] Koren G, *et al.* Serum concentrations, efficacy, and safety of a new, intravenously administered varicella zoster immune globulin in pregnant women. *J Clin Pharmacol.* 2002; 42(3): 267-74.
- [24] Murguía-de-Sierra T, *et al.* Varicella zoster virus antibody titers after intravenous zoster immune globulin in neonates, and the safety of this preparation. *Acta Paediatr.* 2005; 94(6): 790-93.
- [25] Chen SH, Liang DC. Intravenous immunoglobulin prophylaxis in children with acute leukemia following exposure to varicella. *Pediatr Hematol Oncol.* 1992; 9(4): 347-51.
- [26] Centers for Disease Control and Prevention. FDA approval of an extended period for administering VariZIG for postexposure prophylaxis of varicella. *MMWR* 2012; 61: 212. Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6112a4.htm> (consulté le 21/11/2015).
- [27] Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2011; 60(RR-2): 9. Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr6002a1.htm> (consulté le 21/11/2015).
- [28] Haut Conseil de la Santé Publique, 2012. Délai entre l'administration d'immunoglobulines après contact avec un cas de rougeole et le vaccin ROR. Disponible sur <http://www.hcsp.fr/explore.cgi/avisrapportsdomaine?clefr=267> (consulté le 21/11/2015).
- [29] Centers for Disease Control and Prevention. Updated recommendations for use of VariZIG – United States, 2013. *MMWR* 2013; 62: 574-76. Disponible sur <http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6228a4.htm> (consulté le 21/11/2015).
- [30] Ferson MJ. Varicella vaccine in post-exposure prophylaxis. *Commun Dis Intell.* 2001; 25(1): 13-5.
- [31] Asano Y, *et al.* Application of a live attenuated varicella vaccine to hospitalized children and its protective effect on spread of varicella infection. *Biken J.* 1975; 18(1): 35-40.
- [32] Asano Y, *et al.* Protection against varicella in family contacts by immediate inoculation with live varicella vaccine. *Pediatrics.* 1977; 59(1): 3-7.
- [33] Asano Y, *et al.* Protective effect of immediate inoculation of a live varicella vaccine in household contacts in relation to the viral dose and interval between exposure and vaccination. *Biken J.* 1982; 25(1): 43-5.
- [34] Naganuma Y, *et al.* Clinical application of a live varicella vaccine (Oka strain) in a hospital. *Biken J.* 1984; 27(2-3): 59-61.
- [35] Arbeter AM, *et al.* Varicella vaccine studies in healthy children and adults. *Pediatrics.* 1986; 78(4 Pt 2): 748-56.
- [36] Salzman MB, Garcia C. Postexposure varicella vaccination in siblings of children with active varicella. *Pediatr Infect Dis J.* 1998; 17(3): 256-57.
- [37] Watson B, *et al.* Postexposure effectiveness of varicella vaccine. *Pediatrics* 2000; 105(1 Pt 1): 84-88.
- [38] Mor M, *et al.* Efficacy of postexposure immunization with live attenuated varicella vaccine in the household setting--a pilot study. *Vaccine* 2004 ; 23(3): 325-28.
- [39] Brotons M, *et al.* Effectiveness of varicella vaccines as postexposure prophylaxis. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29(1): 10-3.
- [40] Macartney K, *et al.* Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014 Jun 23;6:CD001833.

- [41] Souty C, *et al.* Vaccination against varicella as post-exposure prophylaxis in adults: a quantitative assessment. *Vaccine* 2015; 33(3): 446-50.

Tableau 8 - Tableau récapitulatif

Maladies	Immunoglobulines		Vaccinations	
	Disponibilité	Indications	Indications	Schéma vaccinal
Coqueluche	Non	-	Oui, à visée collective: mise à jour de la vaccination en collectivité autour d'un ou plusieurs cas	- Enfants âgés de moins de 11 mois : 1 dose de vaccin DTCaP pour ceux ayant reçu 1 dose - Enfants âgés de 11 mois à 6 ans : 1 dose de vaccin DTCaP pour ceux dont la dernière dose de rappel remonte à plus de 5 ans - Personnes âgées de 11-13 ans et plus : 1 dose de vaccin dTcaP pour ceux dont la dernière dose remonte à plus de 5 ans et pour les personnes ayant présenté une coqueluche documentée depuis plus de 10 ans
Hépatite A	Non		Entourage familial d'un patient atteint d'hépatite A Collectivités avec hygiène précaire	Le plus tôt possible dans un délai maximum de 14 jours suivant l'apparition des signes cliniques du cas
Hépatite B	Ig spécifiques le plus rapidement possible, de manière préférentielle dans les 24 à 72 heures, au maximum une semaine après exposition	Chez des personnes non immunes en post exposition et chez les nouveau-nés de mère AgHBs	Personnes non à jour de leur vaccination en association avec les Ig spécifiques	Schéma à 3 injections M0, M1, M6 ou 4 injections (M0, M1, M2, M6) chez le prématuré
Infections invasives à méningocoque	Non		Personnes contact d'un cas infecté par les méningocoques A, C, Y, W	Pour les contacts âgés de 1 an et plus : 1 dose (en fonction de l'AMM des vaccins)

Rage	Ig spécifiques	En cas de contact à risque élevé chez les personnes non antérieurement vaccinées	Le plus rapidement possible après exposition au risque	Personnes non antérieurement vaccinées : - Schéma à 5 doses (J0, J3, J7, J14, J28) OU - Schéma à 4 doses : 2 doses dans 2 sites différents, puis J7, J21 Personnes antérieurement vaccinées : 2 doses (J0, J3)
	Ig polyvalentes IV dans les 6 jours suivant le contact	Nourrissons < 6 mois nés de mères non immunes, Nourrissons âgés de 6 à 11 mois n'ayant pu être vaccinés dans les délais, Personnes immunodéprimées, Femmes enceintes ne pouvant être vaccinées	Oui dans les 72 heures suivant le contact	Sujets contacts réceptifs âgés de plus de 6 mois pour les contacts âgés de 6 mois à moins de 1 an : 1 dose de vaccin monovalent pour les contacts âgés de 1 an et plus : 1 dose de vaccin ROR
Oreillons	Non		Mise à jour des vaccinations en collectivité en situation de cas groupés	Pour les contacts âgés de 1 an et plus n'ayant pas reçu 2 doses de ROR : 1 dose de ROR Pour ceux dont la dernière dose remonte à plus de 10 ans : éventuellement une 3^{ème} dose de ROR
Rubéole	Non		Non	

Tétanos	Ig spécifiques	Situations à risque élevé de tétanos ou chez les personnes non vaccinées	Oui si vaccination non à jour	Personnes âgées de moins de 65 ans : 1 dose de vaccin T ou DTP, si le dernier rappel remonte à plus de 25 ans Personnes âgées de 65 ans et plus : 1 dose de vaccin T ou DTP, si le dernier rappel remonte à plus de 15 ans
Varicelle	Ig spécifiques (ATU nominative) dans les 4 jours suivant l'exposition	Contre-indication au vaccin : - personnes immunodéprimées quelque soit leurs antécédents - femmes enceintes non immunisées - nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle au cours de la grossesse - nouveau-nés prématurés hospitalisés Ou si après 5 jours	Dans les 3 à 5 jours suivant l'exposition avec une 2 ^e dose 4 à 6 semaines ou 6 à 10 semaines plus tard	Adolescents >12 ans et adultes immunocompétents non immunisés contre la varicelle : 1 dose

Tableau 9 - Les différentes immunoglobulines disponibles en France

Spécialités	Indications	Posologie	Statut du médicament dans l'indication	Observations particulières	Prix (HT)
Ig Iv polyvalentes ayant une indication dans la prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole dans le cadre d'un protocole temporaire d'utilisation					
GAMMAGARD 50 mg/ml pdre et sol pr sol pr perf 0,5g (10ml), 2,5g (50ml), 5g (100ml) et 10g (200 ml) <i>Baxter</i>	<u>Indications dans le cadre d'un protocole temporaire d'utilisation</u> : Prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole <u>Indications de l'AMM</u> ♦ Traitement de substitution dans : déficits immunitaires primitifs (en particulier avec hypogammaglobulinémie) ♦ Infections bactériennes récidivantes chez l'enfant infecté par le VIH ♦ Déficiences immunitaires secondaires (leucémie lymphoïde chronique ou myélome ou allogreffe de CSH). ♦ Traitement immunomodulateur (Purpura thrombopénique idiopathique, Neuropathie motrice multifocale, Guillain Baré, Polyradiculonévrites inflammatoires démyélinisantes chroniques).	Prophylaxie des sujets à risque après exposition à un cas confirmé de rougeole : 200 mg/Kg	Protocole temporaire d'utilisation (PTT)	♦ Pauvre en IgA (0,44 µg/g d'IgG) : indications réservées aux patients qui ont des déficits en IgA avec anticorps anti-IgA ♦ <u>Disponibilité</u> : Hôpital	55 euros/g
KIOVIG 100 mg/ml sol pr perf 1g (10ml), 2,5g (25ml), 5g (50ml), 10g (100ml) et 20g (200 ml) <i>Baxter</i>				♦ Teneur en IgA de 1,42 mg/g d'IgG donc contre indiqué chez les patients qui ont des déficits en IgA avec anticorps anti-IgA. ♦ <u>Disponibilité</u> : Hôpital	41,7 euros/g
TEGELINE 50 mg/ml pdre et solv pr sol pr perf 0,5g (10ml), 2,5g (50ml), 5g (100ml) et 10g (200 ml) <i>LFB-Biomédicaments</i>				♦ Sucre: Saccharose à la concentration de 2g/g d'IgG. A prendre en compte chez les patients diabétiques et aux insuffisants rénaux. ♦ Teneur en IgA de 17mg/g d'IgG donc contre-indiqué chez les patients qui ont des déficits en IgA avec anticorps anti-IgA. ♦ <u>Disponibilité</u> : Hôpital	40 euros/g
CLAIRYG 50 mg/ml solution pour perfusion (20ml, 50ml, 100ml, 200ml, 400ml) <i>LFB-Biomédicaments</i>				♦ Teneur en IgA de 0,46 mg/g d'IgG donc contre indiqué chez les patients qui ont des déficits en IgA avec anticorps anti-IgA. ♦ <u>Disponibilité</u> : Hôpital	45 euros/g
PRIVIGEN 100mg/ml solution pour perfusion (25ml, 50ml, 100ml, 200ml) <i>CSL Behring</i>				♦ Teneur en IgA de 0,25 mg/g d'IgG donc contre indiqué chez les patients qui ont des déficits en IgA avec Ac anti IgA. ♦ <u>Disponibilité</u> : Hôpital	40 euros/g
OCTAGAM 100 mg/ml sol pr perf (20ml, 50ml, 100ml, 200ml) <i>Octapharma</i>				♦ Teneur en IgA de 4,2 mg/g d'IgG donc contre indiqué chez les patients qui ont des déficits en IgA avec Ac anti IgA. ♦ <u>Disponibilité</u> : Hôpital	41,7 euros/g
OCTAGAM 50 mg/ml sol pr perf 1g (20ml), 2,5g (50ml), 5g (100ml) et 10g (200 ml), 120ml et 500ml <i>Octapharma</i>				♦ Teneur en IgA de 4,2 mg/g d'IgG donc contre indiqué chez les patients qui ont des déficits en IgA avec Ac anti IgA. ♦ <u>Disponibilité</u> : Hôpital	41,7 euros/g

Spécialité	Indication	Posologie	Statut du médicament dans l'indication	Observations particulières	Prix (HT)
Ig spécifiques contre la varicelle					
VARITECT CP 25 UI/ml flacons de 125 UI/5ml, 500 UI/20ml, 1250 UI/50 ml solution injectable <i>Biotest</i>	Prophylaxie post-exposition de la varicelle après confirmation du contact dans les cas exposant au risque de varicelle grave à savoir : ♦ Personnes immunodéprimées ♦ Femmes enceintes non immunes ♦ Nouveau-nés dont la mère a présenté une varicelle périnatale (-5j +2j) ♦ Nouveau-nés prématurés hospitalisés (cf. texte)	1 ml/kg	ATU nominative	<u>Disponibilité</u> : Hôpital	160 euros/flacon de 5ml
Ig spécifiques contre la rage					
IMOGAM RAGE 150 UI/ml solution injectable IM (2 et 10 ml) <i>Sanofi Pasteur</i>	Prophylaxie post-exposition de la rage chez les sujets pour lesquels on suspecte une exposition au virus de la rage, en particulier une exposition grave	20 UI/Kg	AMM	♦Ig anti-rabique d'origine humaine ♦ <u>Mode d'administration original</u> : infiltration autour et dans les blessures. Le surplus est administré par voie IM. ♦ <u>Disponibilité</u> : uniquement centre anti-rabique	230 euros/flacon
FAVIRAB 200-400 UI/ml solution injectable IM (5ml) <i>Sanofi Pasteur</i>	Prophylaxie post-exposition de la rage chez les sujets pour lesquels on suspecte une exposition au virus de la rage, en particulier une exposition grave	40 UI/Kg	AMM	♦Ig anti-rabique d'origine équine. Augmentation du risque de réactions allergiques après administration de protéines hétérologues. ♦ <u>Mode d'administration original</u> : infiltration autour et dans les blessures. Le surplus est administré par voie IM. ♦ <u>Disponibilité</u> : Uniquement centre anti-rabique	70 euros/flacon

Spécialité	Indication	Posologie	Statut du médicament dans l'indication	Observations particulières	Prix (HT)
Ig spécifiques contre le tétanos					
GAMMATETANOS 250 UI/2ml Ig anti-tétaniquesol inj (IM) <i>LFB-Biomédicaments</i>	♦ Prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue ♦ Traitement du tétanos déclaré	250 UI (la dose peut être doublée chez les patients dont le poids est supérieur à 80 Kg)	AMM	<u>Disponibilité:</u> Hôpital + ville	25,7 euros/ser.
IMMUNOGLOBULINE EQUINE TETANIQUE PASTEUR 1500 UI/1ml <i>Sanofi Pasteur</i>	♦ Prophylaxie du tétanos en cas de plaie souillée chez les sujets dont la vaccination est incomplète, trop ancienne ou inconnue ♦ Traitement du tétanos déclaré	1500 UI en IM	AMM	♦ IG anti-tétanique d'origine équine. Augmentation du risque de réactions allergiques après administration de protéines hétérologues. ♦ <u>Disponibilité</u> : Hôpital	env. 3 euros/ser.

Ig spécifiques contre l'hépatite B

IMMUNOGLOBULINE HUMAINE ANTI HEPATITE B 100 UI/1 ml, 500 UI/5ml <i>LFB-Biomédicaments</i>	♦Prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez un sujet non immunisé ♦Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les hémodyalysés ♦ Prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B dès la naissance ♦ Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination et qui ont besoin de protection continue contre cette maladie	Fonction des indications ♦Prévention de l'hépatite B en cas de contamination accidentelle chez un sujet non immunisé : 500 UI selon l'intensité de l'exposition ♦Immunoprophylaxie de l'hépatite B chez les hémodyalysés : 8 à 12 UI/kg avec un maximum de 500 UI renouvelable tous les 2 mois jusqu'à séroconversion ♦ Prévention de l'hépatite B chez le nouveau-né en cas de mère porteuse du virus de l'hépatite B dès la naissance : 30 à 100 UI/Kg (à répéter jusqu'à séroconversion après la vaccination) ♦ Chez les patients n'ayant pas développé de réponse immunitaire après vaccination et qui ont besoin de protection continue contre cette maladie : 500 UI chez l'adulte et 8 UI/kg chez l'enfant tous les deux mois peuvent être administrés.	AMM	<u>Disponibilité :</u> Hôpital	200 euros la présentation à 100 UI 500 euros la présentation à 500 UI
---	--	---	------------	---	---

GLOSSAIRE

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization</i>
AES	Accident d'exposition au sang
AMM	Autorisation de mise sur le marché
ANSM	Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé
ARS	Agence régionale de santé
ATU	Autorisation temporaire d'utilisation
CAR	Centre antirabique
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CNR	Centre national de référence
CSMT	Commission spécialisée des maladies transmissibles du HCSP
CTV	Comité technique des vaccinations
DGS	Direction générale de la santé
ECDC	<i>European Centre of Disease Control</i>
EV	Efficacité vaccinale
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
GT	Groupe de travail
HAS	Haute Autorité de santé
HCSP	Haut Conseil de la santé publique
Ig	Immunoglobuline
IMM	Infection invasive à méningocoque
INCa	Institut national du cancer
INPES	Institut national de prévention et d'éducation pour la santé
Insee	Institut national de la statistique et des études économiques
InVS	Institut de veille sanitaire
OMS	Organisation mondiale de la santé
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
ROR	Rougeole-oreillons-rubéole
RR	Risque relative
SG-HCSP	Secrétariat général du HCSP
VHA	Virus de l'hépatite A
VHB	Virus de l'hépatite B
VIH	Virus de l'immunodéficience humaine
VZV	Virus varicelle zona

TABLE DES MATIÈRES

SOMMAIRE	3
MANDAT	5
GROUPE DE TRAVAIL	6
Objectifs de ce « guide »	7
Introduction	7
1 - Coqueluche	8
1.1 - Epidémiologie de la maladie	8
1.2 - Stratégie de vaccination contre la coqueluche en France	8
1.3 - En post-exposition	9
2 - Hépatite A	10
2.1 - Epidémiologie	10
2.2 - Moyens de prévention disponibles aujourd'hui en France	11
2.2.1 - <i>Immunoglobulines</i>	11
2.2.2 - <i>Vaccins hépatite A</i>	11
2.2.3 - <i>Données sur l'efficacité des Immunoglobulines administrées en post-exposition</i>	12
2.2.4 - <i>Evaluation de la vaccination en post-exposition</i>	12
2.2.5 - <i>Avis du HCSP relatif à la vaccination autour d'un (ou de plusieurs) cas d'hépatite A (13 février 2009)</i>	13
2.2.6 - <i>Recommandations de prévention post-exposition prises dans d'autres pays (d'endémicité comparable)</i>	14
2.2.7 - <i>Evaluation de l'efficacité de la prévention après exposition en population</i>	14
3 - Hépatite B	17
3.1 - Transmission du virus de l'hépatite B (VHB)	17
3.2 - Situations à risque	17
3.3 - Les moyens de prévention	18
3.3.1 - <i>La vaccination</i>	18
3.3.2 - <i>Les immunoglobulines spécifiques</i>	19
3.4 - Données d'efficacité, modalités d'administration	20
3.4.1 - <i>Chez les nouveaux-nés de mère positive pour l'AgHBs</i>	21
3.4.2 - <i>Les professionnels de santé</i>	21
3.4.3 - <i>Autres situations</i>	23
4 - Infections invasives à méningocoque	26
4.1 - Généralités sur la transmission du méningocoque	26
4.2 - Quel est le type de contact à risque ?	26
4.3 - Les sujets contacts d'un cas d'IIM ont-ils un risque post exposition plus élevé aux IIM que la population générale (cas secondaires) ?	26
4.4 - Quels sont les objectifs de la prophylaxie ?	27
4.4.1 - <i>L'antibioprofylaxie</i>	27
4.4.2 - <i>La vaccination</i>	27
4.5 - Une prophylaxie est-elle capable de réduire le risque d'attaque d'IIM chez les sujets contacts ?	27

5 - Rage	31
5.1 - Situation épidémiologique	31
5.1.1 - <i>Epidémiologie de la rage animale</i>	31
5.1.2 - <i>Epidémiologie de la rage humaine en France</i>	31
5.2 - Modalités de transmission	31
5.3 - Clinique	32
5.4 - Les vaccins antirabiques	32
5.5 - Les immunoglobulines antirabiques	33
5.5.1 - <i>Les immunoglobulines antirabiques humaines</i>	33
5.5.2 - <i>Les immunoglobulines équine rabiques</i>	34
5.6 - Les schémas de prophylaxie post-exposition selon les situations	34
5.6.1 - <i>Prophylaxie post-exposition applicable aux personnes non antérieurement vaccinées</i>	36
5.6.2 - <i>Prophylaxie post-exposition applicable aux personnes antérieurement vaccinées</i>	37
5.6.3 - <i>Prophylaxie post exposition applicable aux personnes immunodéprimées</i>	38
5.6.4 - <i>La surveillance sérologique</i>	38
6 - Rougeole, oreillons, rubéole	41
6.1 - La rougeole	41
6.1.1 - <i>La vaccination</i>	41
6.1.2 - <i>Les immunoglobulines</i>	42
6.1.3 - <i>Les recommandations françaises</i>	43
6.2 - Les oreillons	45
6.2.1 - <i>La vaccination</i>	45
6.2.2 - <i>Les immunoglobulines</i>	46
6.2.3 - <i>Les recommandations françaises</i>	46
6.3 - La rubéole	47
6.3.1 - <i>La vaccination</i>	48
6.3.2 - <i>Les immunoglobulines</i>	48
7 -Tétanos	55
7.1 - Introduction	55
7.2 - Agent causal	55
7.3 - Mode de transmission	55
7.4 - Physiopathologie	55
7.5 - Caractéristiques de la maladie	56
7.6 - Vaccination antitétanique	56
7.7 - Seuil de protection	57
7.8 - Durée de l'immunité	57
7.9 - Les immunoglobulines antitétaniques	58
7.10 - Prophylaxie post-exposition. Conduite à tenir en cas de plaie	58

8 - Varicelle	63
8.1 - Epidémiologie	63
8.2 - Histoire naturelle	63
8.3 - Déterminer le statut immunitaire d'un patient vis à vis du VZV	64
8.4 - Définir un contact à risque de transmission du VZV	65
8.5 - Immunisation passive (immunoglobulines)	65
8.6 - Vaccination	67
8.7 - Tolérance, données de pharmacovigilance	68
8.8 - Propositions de recommandation pour l'immunisation post-exposition	71
8.8.1 - <i>Qui est concerné ?</i>	71
8.8.2 - <i>Immunoglobulines ou vaccin ?</i>	71
8.8.3 - <i>Mode d'administration</i>	72
GLOSSAIRE	83
TABLEAUX & FIGURES	
Tableau 1 - Personnes à risque d'exposition au VHB ciblées par la vaccination, En France	19
Tableau 2 - Prise en charge après exposition au VHB de personnels de santé en fonction de leur statut vaccinal	22
Tableau 3 - Indication de la sérovaccination VHB en cas d'AES	23
Tableau 4 - Récapitulatif de la vaccination anti méningococcique autour d'un cas d'IIM	28
Tableau 5 - Conduite à tenir pour le traitement après exposition	35
Tableau 6 - Conduite à tenir en cas de plaie	59
Tableau 7 - Récapitulatif des études de vaccination post-exposition varicelle	69
Tableau 8 - Tableau récapitulatif	76
Tableau 9 - Les différentes immunoglobulines disponibles en France	79
Fig. 1 - Prophylaxie post-exposition contact <72 H	44
Fig. 2 - Prophylaxie post-exposition contact >72 H	44