

CHAPITRE 1

PRINCIPES GÉNÉRAUX
D'IMMUNOLOGIE ET D'IMMUNISATION

1.1 DÉFINITIONS

- L'**immunologie** peut se définir comme la science qui étudie les processus et les conséquences de la reconnaissance physiologique du soi et du non-soi. L'être humain est doté d'un système (système immunitaire) visant à reconnaître et à tolérer ses éléments constitutifs déterminés génétiquement et à rejeter tout ce qui lui est étranger.
- L'**immunité** est la capacité que possède un organisme de se défendre, en particulier quand il subit une agression par un agent infectieux.
- Un **antigène** est une substance capable, lorsqu'elle est introduite dans un organisme, de provoquer une réponse du système immunitaire. Cette réponse immunitaire peut s'exprimer par la production d'anticorps spécifiques, par la production de cellules spécifiques ou par l'absence de réponse immunitaire (tolérance). Dans les maladies infectieuses, l'antigène peut être un agent infectieux complet, une de ses parties ou un de ses produits.
- Un **anticorps** est une protéine (immunoglobuline) produite par un organisme en réponse à une stimulation par un antigène. Mis en présence de l'antigène qui a provoqué sa formation, l'anticorps a la propriété essentielle de se combiner spécifiquement avec lui.
- La **réaction inflammatoire** est un mécanisme de défense non spécifique de l'organisme, qui fait suite au stress causé par un dommage tissulaire. Elle se manifeste généralement par 4 signes et symptômes fondamentaux : l'érythème, la douleur, la chaleur et l'œdème. Elle contribue à l'élimination des micro-organismes, des toxines ou d'autres corps étrangers au siège de la lésion, prévient leur propagation aux organes adjacents et prépare le site pour la réparation tissulaire.
- Le **complément** est un système enzymatique complexe de protéines plasmatiques, non spécifique, capable de se fixer sur un grand nombre de complexes antigène-anticorps et jouant un rôle essentiel dans les réactions immunologiques de défense de l'organisme par ses propriétés neutralisantes et destructrices.
- La **phagocytose** désigne le processus d'ingestion et de destruction des micro-organismes ou de toute particule étrangère par des cellules appelées *phagocytes*. Les phagocytes se divisent en 2 catégories : les granulocytes (ex. : neutrophiles, monocytes) et les macrophages.
- L'**opsonisation** est la fixation d'opsonines (protéines du complément) à la surface des bactéries, afin de faciliter leur phagocytose.
- L'**immunisation** est l'action par laquelle on confère l'immunité, soit par injection d'antigènes (immunisation active), soit par injection de sérum contenant des anticorps spécifiques (immunisation passive).
- La **primovaccination**, ou la vaccination primaire, est le nombre de doses d'un même produit immunisant que l'on doit administrer à une personne pour obtenir une immunité adéquate.
- L'**immunisation de base** constitue l'ensemble des immunisations considérées comme essentielles dans un programme de santé publique.
- La **vaccination** est une méthode de prévention de certaines infections. Elle consiste à introduire dans l'organisme des préparations antigéniques (vaccins) dans le but d'entraîner une immunité active.
- Un **vaccin** est une préparation antigénique qui, introduite dans un organisme, provoque la formation d'anticorps capables de s'opposer à l'infection de cet organisme par un micro-organisme donné. Un vaccin peut être préparé à partir d'agents infectieux vivants atténués (vaccins vivants), d'agents infectieux tués ou de constituants d'agents infectieux tués (vaccins

inactivés) ou de toxines auxquelles on a fait perdre leur pouvoir pathogène en conservant leur pouvoir antigénique (vaccins inactivés).

- La **mémoire immunitaire** est la capacité des cellules immunitaires, soit les lymphocytes B ou T, qui ont déjà été en contact avec un antigène, de reconnaître celui-ci et de réagir de façon accélérée et plus marquée à un nouveau contact avec lui par une réponse secondaire ou anamnétique (par exemple, après l'injection d'une dose de rappel). La mémoire immunitaire persiste très longtemps, même quand la concentration sérique d'anticorps est en dessous du seuil de détection. Ce phénomène permet de continuer la primovaccination, sans intervalle maximal entre chaque dose.
- La **revaccination** amène une réaction identique à celle de la primovaccination. Elle ne fait pas appel à la mémoire immunitaire.
- L'**immunogénicité** est la capacité d'un antigène de provoquer une réponse immunitaire spécifique.
- La **séroconversion** est l'apparition, dans le sérum, d'un anticorps spécifique. Elle se traduit par le passage de la négativité à la positivité du test sérologique, ce qui permet de mettre cet anticorps en évidence par des tests sérologiques. La séroconversion s'observe au cours d'une infection virale ou bactérienne, ou après une vaccination. Il existe un décalage d'une durée variable entre le moment de l'infection (ou de la vaccination) et celui où l'on pourra mesurer l'apparition d'anticorps spécifiques, par des tests sérologiques. Le terme *séroprotection* est parfois utilisé pour indiquer la présence dans le sérum d'un niveau d'anticorps considéré comme suffisant pour protéger une personne contre la maladie. L'expression *titre d'anticorps protecteur* sera également utilisée pour désigner cette notion dans les sections spécifiques des vaccins dans la présente édition du PIQ.
- L'**efficacité vaccinale** représente la protection conférée par le vaccin dans une population. L'efficacité vaccinale est mesurée à l'aide d'observations faites sur le terrain, selon des méthodes épidémiologiques évaluant la protection contre la maladie clinique, c'est-à-dire par la comparaison de l'incidence de la maladie (taux d'attaque) chez des vaccinés et chez des non-vaccinés.

1.2 LES DIFFÉRENTS TYPES D'IMMUNITÉ

1.2.1 L'IMMUNITÉ NATURELLE

L'immunité **naturelle**, innée par définition, réunit un ensemble de mécanismes biologiques, biochimiques et physico-chimiques qui interviennent rapidement pour empêcher la pénétration ou la prolifération d'agents infectieux dans l'organisme. Cette immunité est de nature non spécifique, en ce sens qu'elle ne distingue pas les agents infectieux les uns des autres. Elle a aussi ceci de particulier qu'elle ne développera pas de mémoire à l'égard des agents pathogènes. De plus, la réponse sera comparable lors des différentes rencontres de l'organisme avec le même pathogène.

Cette immunité comprend 2 lignes de défense. La première est externe et se compose des tissus épithéliaux qui recouvrent le corps (peau et muqueuses) ainsi que des sécrétions produites par ces tissus (mucus, larmes, suc gastrique, etc.). La seconde est interne et est déclenchée par des médiateurs chimiques qui agissent sur différentes cellules ou protéines pour attaquer sans discrimination les antigènes envahisseurs qui traversent les barrières externes de l'organisme. Ces mécanismes font appel aux cellules phagocytaires (les neutrophiles, les monocytes et les

macrophages), aux cellules qui libèrent des médiateurs inflammatoires (basophiles, mastocytes et éosinophiles) de même qu'aux cellules « tueuses » naturelles. Même si ces cellules ne possèdent pas de récepteurs spécifiques de l'antigène, elles expriment des récepteurs spécialisés, les récepteurs Toll ou TLR (*Toll-like receptors*), se liant à différents composés bactériens et permettant leur destruction. Les composants de cette immunité incluent aussi certaines protéines du complément et des cytokines, comme l'interféron. L'immunité naturelle n'est pas toujours suffisante pour éradiquer le pathogène, mais elle est indispensable pour mener à bien une première défense en attendant que l'immunité adaptative prenne le relais (de 4 à 5 jours).

1.2.2 L'IMMUNITÉ ACQUISE OU ADAPTATIVE

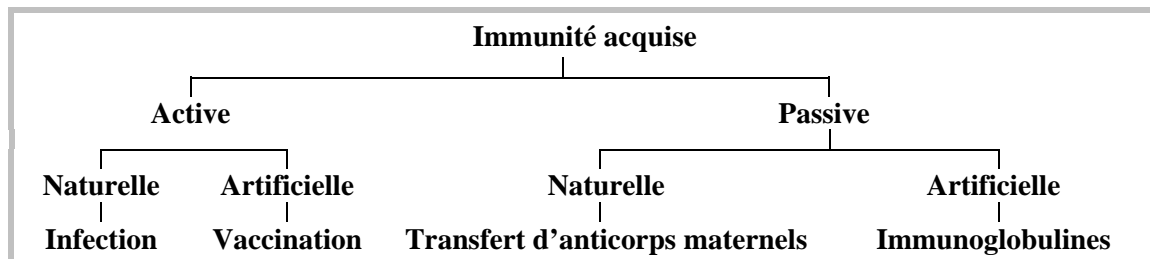
L'immunité **acquise** ou **adaptative** correspond à la production (immunité active) ou à la transmission (immunité passive) d'un état de résistance à un antigène par l'action directe d'anticorps ou de cellules spécifiques à cet antigène. Cette immunité s'améliore au fil des expositions à un antigène donné.

L'immunité acquise **active** est le résultat de l'entrée en action du système immunitaire de l'organisme après un contact avec un antigène :

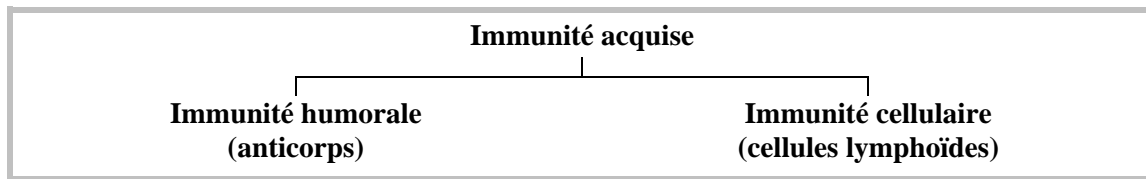
- L'immunité acquise active **naturelle** résulte d'une infection. Le degré et la durée de la protection sont variables d'une maladie à l'autre. Cela explique pourquoi on doit vacciner les personnes qui ont eu certaines infections dans le passé (ex. : fièvre typhoïde).
- L'immunité acquise active **artificielle** résulte de l'immunisation provoquée par la vaccination sans les complications possibles de la maladie. Cette immunité exploite les caractéristiques du système immunitaire à des fins préventives.

L'immunité **passive** résulte du transfert d'anticorps formés dans un autre organisme à un individu donné. Il s'agit d'une protection de durée limitée :

- L'immunité acquise passive **naturelle** se rencontre chez les bébés pendant les premiers mois de la vie, alors qu'ils bénéficient des anticorps que leur mère leur a transmis par le placenta ou le lait maternel. C'est une immunité qui disparaît pendant la première année de vie.
- L'immunité acquise passive **artificielle** s'obtient lorsqu'une personne bénéficie d'anticorps produits par un autre organisme humain ou animal. La protection fournie par les immunoglobulines, spécifiques ou non spécifiques, en est un exemple.



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



L'immunité **humorale** est assurée par la production d'anticorps par les lymphocytes B du système immunitaire. Les anticorps peuvent être présents dans plusieurs liquides biologiques de l'organisme. Cette immunité est principalement dirigée contre les agents pathogènes extracellulaires tels que les bactéries. Les anticorps sont généralement faciles à mesurer en laboratoire, et cette mesure est utilisée pour connaître la réponse immunitaire aux vaccins. Toutefois, les anticorps ne représentent qu'une partie de la réponse immunitaire.

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

La division de l'immunité en 2 entités (cellulaire et humorale) est de moins en moins utile parce qu'il a été clairement prouvé que la plupart des antigènes et des vaccins stimulent les lymphocytes B et T et que ces 2 réponses sont intimement liées.

1.2.3 CARACTÉRISTIQUES DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Le système immunitaire se distingue par 4 caractéristiques principales :

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

1.2.4 FONCTIONNEMENT DU SYSTÈME IMMUNITAIRE

Les organes du système immunitaire sont appelés *organes lymphoïdes*. On les trouve un peu partout dans le corps humain. La moelle osseuse est le lieu principal de fabrication des lymphocytes, qui sont les plus petits des globules blancs. Les lymphocytes qui poursuivent leur maturation dans la moelle osseuse deviendront des lymphocytes B, tandis que ceux qui migrent dans le thymus se différencient en lymphocytes T. Les canaux lymphatiques et les ganglions font partie du système circulatoire qui transporte la lymphe, celle-ci contenant principalement des lymphocytes. La rate est

un organe lymphoïde dans lequel les cellules du système immunitaire interagissent avec les pathogènes. Les amygdales, les adénoïdes, les plaques de Peyer intestinales et l'appendice sont également des tissus lymphoïdes. Les cellules lymphoïdes et les molécules étrangères entrent dans les ganglions lymphatiques par les vaisseaux sanguins et les canaux lymphatiques.

Les lymphocytes portent sur leurs membranes plasmiques des récepteurs antigéniques qui reconnaissent de façon spécifique les antigènes. Ces récepteurs sont en fait des anticorps dans le cas des lymphocytes B et des récepteurs spécifiques dans le cas des lymphocytes T.

Lorsque l'agent pathogène réussit à déjouer les défenses naturelles non spécifiques que sont les barrières cutanées ou muqueuses et les mécanismes de phagocytose, le système immunitaire entre en action. Après avoir digéré partiellement les antigènes microbiens, le macrophage devient une cellule présentatrice d'antigènes. D'autres cellules, comme les cellules dendritiques présentes notamment dans la peau, sont également des cellules présentatrices d'antigènes très efficaces. Les cellules présentatrices d'antigènes permettent aux antigènes de former un complexe avec des glycoprotéines du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) présentes sur le macrophage, qui sont en fait des marqueurs du soi du macrophage. Ce complexe sera par la suite capté par un lymphocyte qui possède le récepteur spécifique pouvant s'y rattacher. Si le lymphocyte activé est un lymphocyte B, les lymphocytes effecteurs deviennent des plasmocytes qui sécréteront des anticorps spécifiques visant la destruction de l'antigène. Si le lymphocyte activé est un lymphocyte T, les lymphocytes effecteurs seront de 2 grandes catégories : les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+), qui détruisent les cellules infectées et les cellules cancéreuses, de même que les cellules T auxiliaires ou *helper* (CD4+), qui jouent un rôle clé dans la coordination de l'immunité humorale ou cellulaire.

Deux types de lymphocytes T auxiliaires ou *helper* sont décrits : les cellules régulatrices de l'immunité de type Th1 et de type Th2. La principale substance sécrétée par les cellules Th1 est l'interféron qui, entre autres, stimule la phagocytose, favorise la destruction intracellulaire des micro-organismes, facilite la présentation de l'antigène aux cellules T et cause les réactions inflammatoires. Les cellules Th1 stimulent l'immunité cellulaire et notamment les cellules T cytotoxiques, qui ont une activité phagocytaire intense. L'immunité de type Th1 est habituellement associée aux réactions d'hypersensibilité retardée.

Les cellules Th2 stimulent les lymphocytes B par le biais surtout de certaines interleukines et favorisent la production d'anticorps. Cette immunité de type Th2 est associée aux réactions allergiques en raison notamment de la production d'éosinophiles, de basophiles et d'IgE. Les antigènes qui déclenchent des réactions immunitaires humorales sans la participation des lymphocytes T sont appelés *antigènes T indépendants*, tandis que ceux qui ne parviennent pas à stimuler la production d'anticorps sans faire appel aux lymphocytes T auxiliaires sont appelés *antigènes T dépendants*. La réaction en anticorps obtenue à la suite de la stimulation par des antigènes T indépendants est généralement plus faible.

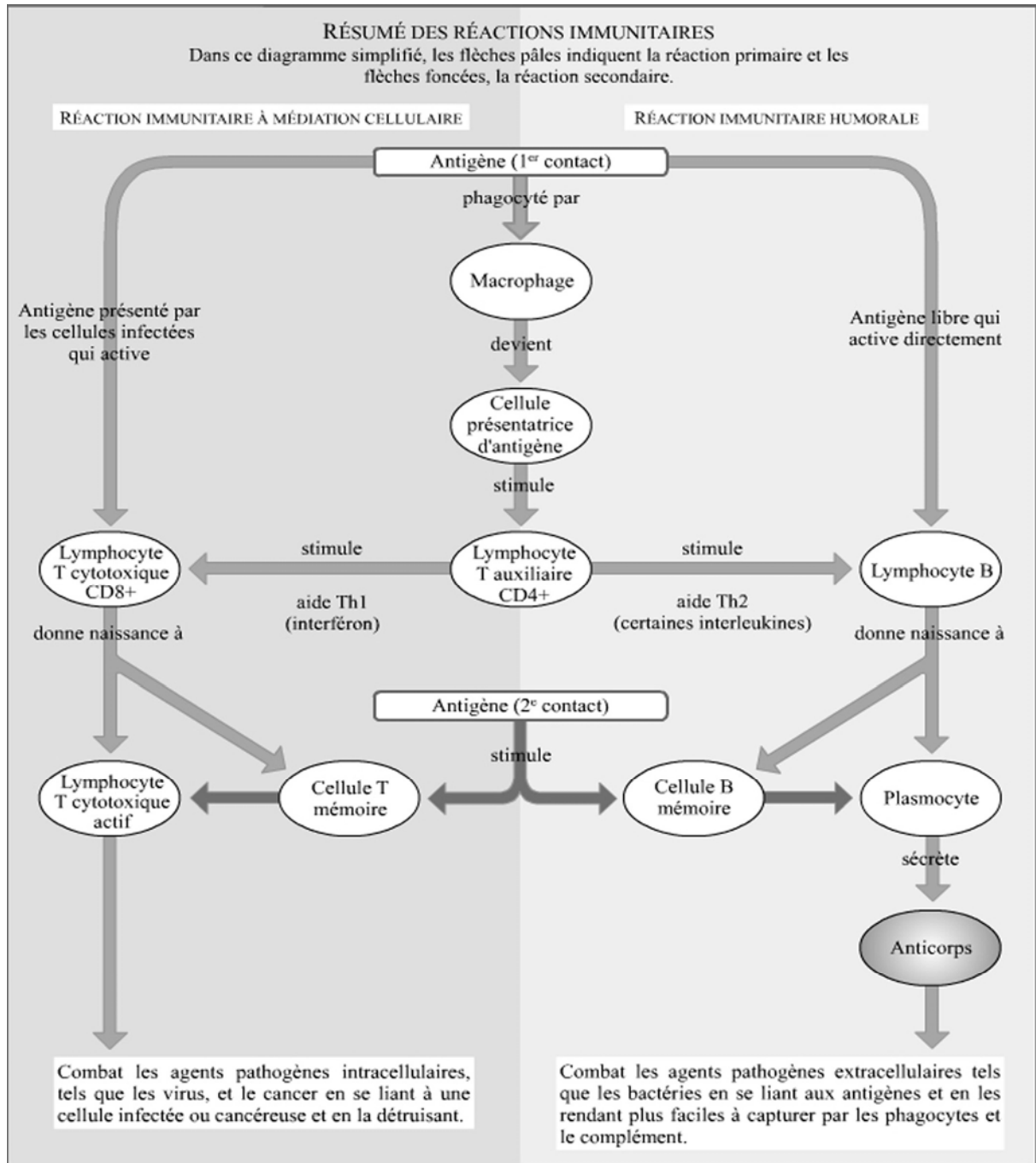
L'action des anticorps peut se produire principalement par neutralisation, par agglutination ou par activation du système du complément. L'effet neutralisant des anticorps se produit lorsque l'anticorps se fixe aux récepteurs du micro-organisme qu'il doit utiliser pour se lier à la cellule de l'hôte. L'avidité des anticorps est la mesure de la solidité du lien entre l'antigène et l'anticorps. Par la suite, des phagocytes élimineront le complexe antigène-anticorps. L'agglutination est obtenue grâce à des anticorps possédant plus d'un site de fixation des antigènes, permettant d'effectuer des liaisons avec des antigènes adjacents. Enfin, les anticorps peuvent se combiner avec des protéines du système du complément, l'incitant à produire des lésions dans la membrane de la cellule étrangère, provoquant la lyse de cette cellule. Les principaux anticorps sont les immunoglobulines IgG que l'on trouve dans le sang et les tissus, les IgM (les premières à être fabriquées), les IgA que l'on trouve dans les muqueuses, les IgD et les IgE.

Dans la majorité des infections, l'immunité de type Th1 assurera la défense dans un premier temps, alors que l'immunité de type Th2 prendra la relève avec la résolution de l'inflammation générée par le type Th1. Le fonctionnement de ce système est complexe, et ses différents composants sont en étroite interrelation et en constant équilibre. Plusieurs facteurs peuvent conduire à une inversion du processus normal de réponse, tels qu'un stress important, l'immunosuppression, l'administration de cortisone ou de catécholamines, ou un inoculum important en antigènes pouvant amener le système immunitaire à générer une réponse de type Th2 à une infection normalement contrôlée par une immunité de type Th1.

À la suite d'une vaccination, certains lymphocytes B se différencient rapidement en plasmocytes producteurs d'anticorps, d'autres en cellules mémoire B, avec l'aide des lymphocytes Th2. Après avoir atteint le stade final de leur différenciation, les plasmocytes producteurs d'anticorps ne se divisent plus et vont donc naturellement disparaître progressivement. Ainsi, le taux maximal d'anticorps induits après la vaccination reflète directement le nombre de plasmocytes que celle-ci a générés. Il en va de même pour la disparition des anticorps, qui reflète la disparition des plasmocytes. La durée de la persistance de ces anticorps est directement liée au taux atteint après la vaccination.

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

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



Adapté de NEIL A. CAMPBELL, *Biologie*, Saint-Laurent, Éditions du Renouveau Pédagogique, 1995, p. 867.

1.3 PRODUITS IMMUNISANTS

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

1.3.1 VACCINS

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

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

**CLASSIFICATION DES VACCINS PRÉSENTÉS DANS LE PIQ
SELON LEUR COMPOSITION**

COMPOSITION DES VACCINS	MALADIES ÉVITÉES	
	Bactérienne	Virale
Vivants atténués	Tuberculose (BCG) Typhoïde (vaccin oral)	Fièvre jaune Oreillons Rotavirus (vaccin oral) Rougeole Rubéole Varicelle Zona
Inactivés entiers	Diarrhée à ETEC et choléra (vaccin oral)	Encéphalite européenne à tiques Encéphalite japonaise Hépatite A Poliomyélite (vaccin injectable) Rage
Inactivés à protéines purifiées	Coqueluche Diphtérie ⁽¹⁾ Tétanos ⁽¹⁾	Hépatite B Influenza Infection au virus du papillome humain (VPH)
Inactivés polysaccharidiques	Infection invasive à pneumocoque Typhoïde (vaccin injectable)	—
Inactivés conjugués (polysaccharides + protéines)	Infection invasive à <i>Haemophilus influenzae</i> de type b Infection invasive à méningocoque de sérogroupe C Infection invasive à méningocoque (A, C, Y, W135) Infection invasive à pneumocoque	—

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

Information complémentaire sur la composition des vaccins

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

- **Les antigènes provoquant l'immunité active**

Il peut s'agir d'un vaccin monovalent (un seul antigène), polyvalent (plusieurs antigènes d'un agent infectieux) ou combiné (plusieurs antigènes de plusieurs agents infectieux).

- **Les milieux de culture**

Les vaccins sont fabriqués sur différents milieux de culture. Les plus fréquemment utilisés sont les suivants : les cellules d'embryons de poulet, les œufs embryonnés de poule, les cellules de reins de singe (ex. : cellules Vero), les cellules diploïdes humaines (ex. : MRC-5) et les levures. Le produit final peut contenir certaines protéines à l'état de traces.

- **Le liquide de suspension**

Selon les vaccins, il peut varier du salin ou de l'eau stérile à un liquide plus complexe.

- **Les agents de conservation ou les antibiotiques**

Ils servent à éviter la prolifération bactérienne dans le vaccin. Les principaux agents de conservation sont les suivants : le formaldéhyde, le phénol, le 2-phénoxyéthanol, le glutaraldéhyde et le thimérosal. Enfin, les principaux antibiotiques sont la néomycine et la polymyxine B.

- **Les agents de stabilisation**

Les principaux agents de stabilisation sont l'albumine bovine ou le sérum bovin, l'albumine humaine, la gélatine, la glycine, le lactose, le sorbitol, le sucrose ou le saccharose. Ces produits servent à la stabilisation des antigènes tout au long de la fabrication ou à la prévention de l'adhérence des antigènes aux parois des fioles de verre, ce qui réduirait l'immunogénicité. Les polysorbates 20 ou 80 (ou Tween 20 ou 80) sont des surfactants qui assurent l'homogénéité du produit. On retrouve certains de ces agents de stabilisation dans certaines préparations à gâteau ou comme émulsifiant dans certains cosmétiques ou produits pharmaceutiques.

- **Les adjuvants**

Les adjuvants sont utilisés pour renforcer le pouvoir immunisant du vaccin afin d'obtenir une meilleure réponse sérologique et d'assurer une immunité plus durable, avec une quantité plus faible d'antigènes et un plus petit nombre de doses. Les adjuvants agissent en prolongeant la présence des antigènes au point d'injection. Cela permet leur libération sur une période de temps variable ainsi que l'activation des cellules présentatrices d'antigènes (ex. : cellules dendritiques et macrophages) et la sécrétion de certaines cytokines. L'adjuvant le plus souvent utilisé est le sel d'aluminium (en général, phosphate ou hydroxyde d'aluminium). Lorsqu'un vaccin en contient, il doit être administré par voie intramusculaire, car son écoulement dans les tissus sous-cutanés peut causer une réaction inflammatoire importante, des nodules sous-cutanés et même parfois des abcès stériles. D'autres adjuvants peuvent être utilisés, comme l'émulsion huile-eau MF59 ou les adjuvants AS03 (composé de polysorbate-80, de tocophérol et de squalène) et AS04 (composé d'hydroxyde d'aluminium et de monophosphoryl lipid A ou MPL).

Les composants compris dans les 3 dernières catégories, aussi appelés excipients, sont des substances inactives par elles-mêmes pour l'établissement de la réponse immunitaire recherchée, mais elles facilitent la préparation et l'administration d'un vaccin. Elles servent aussi de véhicules transportant le principe actif.

1.3.2 IMMUNOGLOBULINES

Les immunoglobulines sont des extraits protéiques du sérum sanguin. Elles sont constituées d'anticorps qui reconnaissent spécifiquement certains agents pathogènes et qui s'y attaquent. Elles sont constituées principalement d'IgG et aussi d'un peu d'IgM et d'IgA. Le questionnement fréquent sur le risque de transmission d'agents infectieux lié à l'administration d'immunoglobulines mérite qu'on s'y attarde. Premièrement, à chaque don de sang, tous les donneurs doivent remplir un questionnaire qui révélera s'ils sont à risque d'avoir une infection transmissible par le sang. Ils font aussi l'objet d'un examen physique où l'on observe s'il y a des signes d'injections au pli du coude et où l'on prend leur température. Ils ont la possibilité, de façon confidentielle, d'annuler eux-mêmes leur don de sang, même si celui-ci a été accepté. Les personnes qui présentent un risque d'infection transmissible par le sang, incluant celui de développer la maladie de Creutzfeldt-Jakob classique ou sa variante, verront leur don refusé.

Deuxièmement, tout don de sang est soumis à un dépistage de l'hépatite B, de l'hépatite C, du VIH-1, du VIH-2 et du VIH-O (VIH *Outlier*), du HTLV-1 et 2 (virus lymphotrope humain), du virus du Nil occidental et de la syphilis. Les épreuves utilisées pour le dépistage de ces maladies ainsi que les maladies dépistées peuvent varier dans le temps, en fonction notamment de la disponibilité de tests plus performants. Tout test positif entraîne l'élimination du don. Par la suite, les immunoglobulines sont extraites du sang selon un processus qui comprend l'utilisation de chaleur et d'alcool, et diverses autres mesures (traitement au solvant-détergent ou au caprylate, maintien à pH bas, ultrafiltration) capables d'inactiver les agents pathogènes, notamment le VIH, le VHB et le VHC.

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

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

Immunoglobulines humaines non spécifiques (Ig)

- Les immunoglobulines humaines non spécifiques sont principalement utilisées pour prévenir l'hépatite A et la rougeole. Elles sont administrées par voie intramusculaire.
- Certaines préparations d'immunoglobulines humaines non spécifiques peuvent être administrées par voie intraveineuse (IgIV), surtout dans le contexte thérapeutique.

Immunoglobulines humaines spécifiques utilisées en prophylaxie

HBIG Immunoglobulines contre l'hépatite B

RIg Immunoglobulines contre la rage

TIg Immunoglobulines contre le tétanos

VarIg Immunoglobulines contre le virus varicelle-zona.

1.4 DE LA CONCEPTION DES VACCINS À LEUR COMMERCIALISATION

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

- La compréhension de la maladie :
 - savoir la reconnaître;
 - établir des méthodes diagnostiques valides et fiables;
 - identifier l'agent pathogène et localiser sa présence dans la nature;
 - documenter l'épidémiologie;
 - connaître la physiopathologie et les mécanismes de défense immunitaire du corps humain.
- La compréhension de l'agent pathogène :
 - comprendre ses propriétés biochimiques et bien le caractériser;
 - connaître sa capacité de se reproduire en culture cellulaire;
 - analyser ses propriétés génétiques et ses antigènes;
 - identifier un modèle animal qui saura reproduire l'infection chez les humains.
- La fabrication de différents candidats de vaccins (études précliniques) :
 - analyser les capacités d'inactivation ou d'atténuation de l'agent pathogène;
 - sélectionner et purifier l'antigène approprié susceptible de stimuler la réponse immunitaire;
 - sélectionner l'adjuvant approprié;
 - sélectionner le dosage et la séquence appropriés;
 - démontrer la stabilité, l'innocuité et l'immunogénicité chez les modèles animaux;
 - produire des lots pilotes.
- L'étude clinique chez les humains :
 - réaliser des études de phase I : cette phase vise à déterminer l'immunogénicité et l'innocuité de différentes doses chez un nombre restreint de volontaires sains, généralement entre 10 et 100;
 - réaliser des études de phase II : tout en confirmant l'immunogénicité et l'innocuité du vaccin, cette phase vise à déterminer le calendrier et les doses optimales chez un nombre plus important de volontaires sains (habituellement entre 50 et 500);

- réaliser des études de phase III : cette phase vise à déterminer si le vaccin est sécuritaire, immunogène et efficace pour prévenir la maladie chez un nombre important d'individus (plusieurs milliers) faisant partie de la population ciblée.
- L'homologation du produit par un organisme régulateur. Au Canada, il s'agit de la Direction des produits biologiques et des thérapies génétiques (DPBTG) de Santé Canada.
- La production du vaccin à des fins commerciales.
- Les études postcommercialisation (ex. : autres populations, interactions avec d'autres vaccins) ou les études après implantation de programmes qui visent à documenter l'innocuité et l'efficacité sur le terrain du vaccin (parfois aussi appelées *études de phase IV*).

1.5 IMMUNOLOGIE DE LA VACCINATION

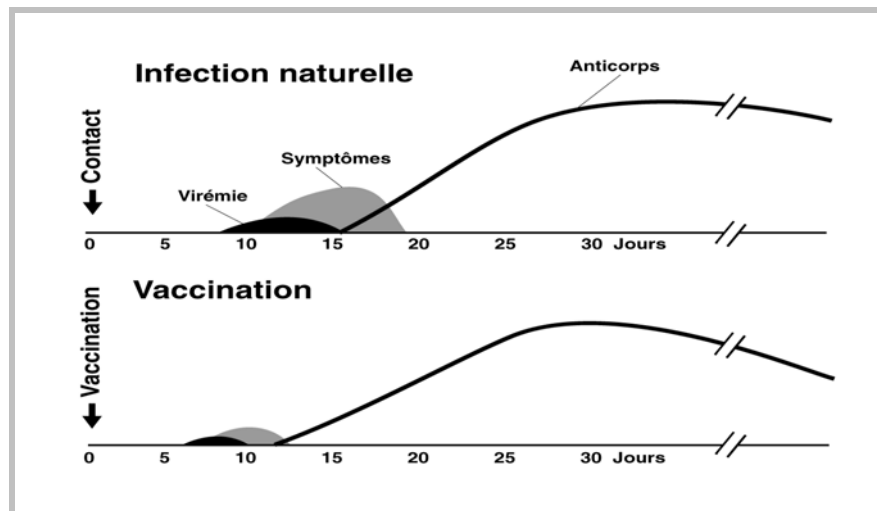
Tout comme l'infection naturelle, la vaccination induit une réponse immunitaire à médiation humorale et cellulaire. Cette réponse variera en fonction de 2 paramètres : le type de vaccin administré (vivant ou inactivé) et les facteurs liés à l'hôte.

1.5.1 RÉPONSE IMMUNITAIRE INDUITE SELON LE TYPE DE VACCIN ADMINISTRÉ

Vaccin vivant

Après l'administration d'une dose d'un vaccin vivant, une infection se produit et elle est habituellement cliniquement inapparente. L'immunité fait suite à cette infection. Elle peut être mesurée par un dosage des anticorps sériques.

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

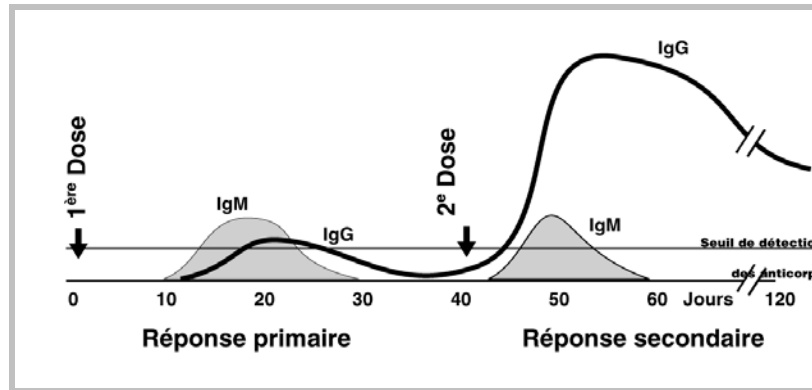


Adapté de M. REY, *Vaccinations*, Paris, Éditions Masson, 1980.

La réponse immunitaire humorale et la protection conférée par le vaccin vivant semblent de même nature et de même intensité que celles qui suivent l'infection naturelle.

Vaccin inactivé entier ou vaccin inactivé à protéines purifiées

Deux types de réponses correspondent au vaccin inactivé selon qu'il s'agit du premier contact de l'organisme avec l'antigène de type protéique ou de contacts ultérieurs avec le même antigène.



Tiré de M. REY, *Vaccinations*, Paris, Éditions Masson, 1980.

Les caractéristiques de la réponse primaire sont les suivantes :

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

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

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

Vaccin polysaccharidique

Les polysaccharides stimulent directement les lymphocytes B, et non les lymphocytes T (surtout stimulés par les protéines), résultant en une production d'anticorps, sans cellules mémoire. C'est pourquoi on parle d'une réponse indépendante des lymphocytes T. Cela explique la faible immunogénicité des vaccins polysaccharidiques dans les 2 premières années de vie, période où les lymphocytes B immatures répondent peu à l'activation par les polysaccharides.

Vaccin conjugué

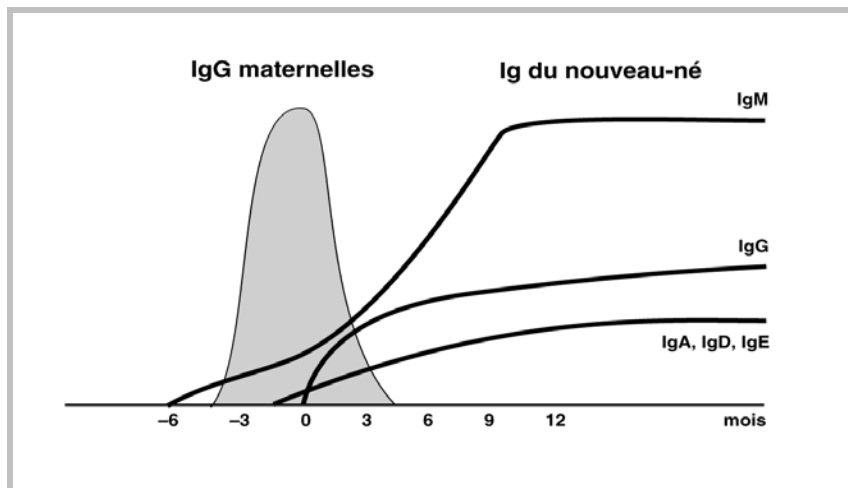
La conjugaison, qui est le couplage du polysaccharide à une protéine, induit une réponse immunitaire dépendante des lymphocytes T très tôt dans la vie. Les anticorps produits sont plus fonctionnels que ceux induits par le vaccin polysaccharidique non conjugué, et leur affinité pour les antigènes bactériens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

1.5.2 FACTEURS LIÉS À L'HÔTE

Âge

Pendant les 2 ou 3 premiers mois de vie, le système immunitaire est relativement immature. Toutefois, il est en mesure de générer une réponse immunitaire assez complète, tant humorale que cellulaire. Une exception cependant, les lymphocytes B du nourrisson sont incapables de répondre aux antigènes T indépendants comme les polysaccharides, jusqu'à l'âge de 2 ans environ. Des études récentes démontrent que la capacité de réponse du système immunitaire du nourrisson est très importante : un calcul réalisé à partir du nombre de lymphocytes disponibles à cet âge montre que le nourrisson pourrait recevoir jusqu'à 10 000 vaccins simultanément, sans avoir d'effets délétères sur le système immunitaire. Celui-ci a la capacité de régénérer jusqu'à 2 millions de lymphocytes T CD4+ chaque jour.

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



Tiré de J.P. REGNAULT, *Immunologie générale*, Montréal, Décarie Éditeur, 1988.

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

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

Facteurs génétiques

Certaines personnes répondent mieux que d'autres au vaccin. Cela est en partie lié à des déterminants génétiques tels que les systèmes sanguins ABO et les antigènes d'histocompatibilité HLA.

Immunodéficiences

Qu'elle soit acquise ou congénitale, l'immunodéficiences diminue généralement la réponse immunitaire, que ce soit l'immunité humorale ou cellulaire.

Malnutrition

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

1.6 IMPACT DE L'IMMUNITÉ ACQUISE SUR L'INDIVIDU ET SUR LA COLLECTIVITÉ

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

1.6.1 EFFET INDIVIDUEL

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

1.6.2 EFFET COLLECTIF

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

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

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

Les objectifs des programmes de vaccination peuvent être de plusieurs ordres. Ils sont déterminés en fonction de facteurs tels que l'efficacité des vaccins disponibles, la capacité d'atteindre les populations cibles et l'épidémiologie de la maladie. Un premier objectif peut être l'éradication, c'est-à-dire la disparition mondiale et définitive d'une maladie infectieuse. La variole a été déclarée officiellement éradiquée par l'OMS en 1980. L'éradication de la poliomyélite est prévue au cours des prochaines années. Un 2^e objectif peut être l'élimination d'une maladie, qui est l'absence de transmission soutenue (endémique) de celle-ci. On est en situation d'élimination si le potentiel épidémique est suffisamment faible pour qu'en moyenne, un cas induise moins d'un cas secondaire. C'est le cas de la poliomyélite sur plusieurs continents. Enfin, le 3^e objectif peut être de contrôler la maladie, sur le plan de la mortalité ou de la morbidité (ex. : coqueluche).

1.7 DU VACCIN AU PROGRAMME

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

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

Les programmes implantés au Québec depuis 2000 ont été analysés selon ce cadre, et les résultats sont diffusés dans le site Internet de l'Institut national de santé publique du Québec (www.inspq.qc.ca/publications/liste.asp?E=p&Theme=32).

1.8 RECOMMANDATIONS GÉNÉRALES POUR BIEN APPLIQUER LES NOTIONS D'IMMUNISATION

1.8.1 ÂGE AUQUEL LES PRODUITS IMMUNISANTS SONT ADMINISTRÉS

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

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

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

1.8.2 VOIE D'ADMINISTRATION DES VACCINS

- Les vaccins doivent être donnés selon la voie recommandée par le fabricant. De façon générale, si un vaccin devant être administré par voie sous-cutanée a été administré par erreur par voie intramusculaire, il n'y a pas de raison de penser que la réponse en sera amoindrie, et la dose ne sera pas reprise. Toutefois, il se peut que les réactions locales soient plus importantes, selon la nature et les composants du vaccin en cause.
- Si l'inverse se produisait (vaccin administré par voie sous-cutanée plutôt que par voie intramusculaire), il est habituellement recommandé de redonner la dose par la voie privilégiée, soit le même jour si l'erreur est constatée sur place, soit suivant l'intervalle minimal entre les doses à partir de la dose administrée incorrectement, mais il existe des exceptions (pour plus de détails selon les vaccins, voir le chapitre 9, *Calendriers d'immunisation*).
- Pour les vaccins à virus vivants atténués, la voie d'administration (IM ou SC) ne semble jouer aucun rôle. Cette observation est logique, puisque les virus vaccinaux pénètrent rapidement dans la circulation sanguine et se répliquent dans les cellules de l'hôte disséminées à travers l'organisme.

1.8.3 INTERVALLES ENTRE LES VACCINS

Il faut suivre le calendrier régulier d'immunisation le plus fidèlement possible, en utilisant les intervalles recommandés, puisqu'il s'agit généralement du calendrier permettant de générer la meilleure immunogénicité, particulièrement chez les jeunes enfants. Si malgré tout des retards sont constatés, les intervalles minimaux pourront être utilisés pour faire en sorte que l'enfant revienne le plus rapidement possible au calendrier régulier prévu pour son âge (voir la section 9.8, *Recommandations pour les enfants ayant des retards dans leur vaccination de base*).

Intervalles entre les doses d'un même vaccin

- Plusieurs vaccins requièrent au moins 2 doses pour donner une protection adéquate ainsi qu'un rappel périodique pour maintenir cette protection élevée.
- À moins d'indications contraires (voir les sections spécifiques des vaccins), lors de l'administration d'une série primaire, les doses administrées à des intervalles minimaux moindres que ceux qui sont recommandés peuvent conduire à une réponse immunitaire sous-optimale et ne devraient pas être considérées comme données. Ainsi, ces doses devront être redonnées suivant l'intervalle minimal ou recommandé prévu initialement, à partir de la dose administrée trop précocement. Par exemple, si la 3^e dose de DCaT-Polio-Hib a été administrée à l'âge de 6 mois et la 4^e dose à l'âge de 11 mois, l'intervalle minimal n'est pas respecté, puisqu'il s'est écoulé 5 mois après la 3^e dose plutôt que 6 mois, qui est l'intervalle minimal. La 4^e dose n'est pas considérée comme valide et doit être reprise de 6 à 12 mois (intervalles minimal et recommandé) plus tard, soit à l'âge d'au moins 17 mois. Cette dose reprise sera considérée comme la 4^e dose valide de la primovaccination. On poursuivra la vaccination par la suite en respectant les intervalles recommandés.
- Lorsqu'un intervalle minimal à respecter entre l'administration de 2 doses de vaccin est d'un mois, on reconnaît généralement que cet intervalle équivaut à 4 semaines (28 jours). Lorsque l'intervalle est exprimé en mois, il sera calculé selon les mois calendrier. Par exemple, une personne vaccinée le 1^{er} février pour qui une autre dose est prévue 6 mois plus tard pourra la recevoir à compter du 1^{er} août.
- En général, on ne doit pas recommencer une primovaccination interrompue, mais la continuer là où elle s'est arrêtée, peu importe le temps qui s'est écoulé depuis la dernière dose, même si cet intervalle se chiffre en années. Ce principe s'appuie sur l'existence d'une mémoire immunitaire qui permet à l'organisme, dans la plupart des cas, de répondre de façon rapide et avec une forte intensité à une dose de rappel, même si la dose précédente est très éloignée dans le temps.

Intervalles entre des vaccins différents

- La plupart des antigènes courants peuvent être administrés simultanément.
- Les vaccins inactivés peuvent être administrés en même temps ou n'importe quand avant ou après un vaccin vivant ou un vaccin inactivé.
- Des vaccins vivants injectables différents devraient être administrés simultanément ou à au moins 4 semaines (28 jours) d'intervalle. Une baisse d'efficacité du vaccin contre la varicelle a été démontrée lorsque l'intervalle entre les vaccins RRO et varicelle était insuffisant. Si tel est le cas, la dose administrée trop tôt doit être redonnée, selon l'intervalle recommandé à partir de la dose administrée trop précocement. Il n'y a pas d'interférence entre les vaccins vivants oraux et les vaccins vivants injectables.
- Étant donné que le RRO modifie l'hypersensibilité à la tuberculine (anergie ou hypoallergie temporaire), le test cutané à la tuberculine (TCT) devra être fait avant, en même temps ou au moins 4 semaines après l'administration du RRO. Il est possible que d'autres vaccins vivants injectables, tels que les vaccins contre la varicelle, le zona et la fièvre jaune, faussent de la même façon l'interprétation des résultats du TCT. Si l'on doit administrer un vaccin vivant injectable et effectuer un TCT, ce dernier test doit être fait avant, en même temps ou au moins 4 semaines après la vaccination. Les vaccins vivants administrés par voie orale n'ont probablement aucun effet sur la réponse au TCT.

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

- Les vaccins inactivés peuvent être administrés le même jour que les immunoglobulines et les autres produits sanguins ou n'importe quand avant ou après, sans altérer la réponse immunitaire.
- Les vaccins contenant des virus vivants de la rougeole ou de la varicelle (à l'exception du vaccin contre le zona) devraient être donnés au moins 2 semaines avant les immunoglobulines ou au plus tôt 2 mois après l'administration des immunoglobulines ou d'autres produits sanguins, car l'immunisation passive peut affecter la réponse à ces vaccins (voir le tableau suivant). Si ces intervalles ne sont pas respectés, il faut administrer de nouveau les vaccins selon les recommandations du tableau.
- L'administration d'immunoglobulines n'interfère pas avec la réponse immunitaire aux autres vaccins vivants.

**INTERVALLES RECOMMANDÉS ENTRE L'ADMINISTRATION D'IMMUNOGLOBULINES⁽¹⁾
OU D'AUTRES PRODUITS SANGUINS ET L'ADMINISTRATION DE VACCINS
CONTENANT DES VIRUS VIVANTS DE LA ROUGEOLE OU DE LA VARICELLE⁽²⁾**

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

(1) Les anticorps monoclonaux humanisés contre le virus respiratoire syncytial, le palivizumab (Synagis), ne sont pas des produits sanguins et n'interfèrent pas avec la réponse aux vaccins, qu'ils soient vivants atténués ou inactivés.

(2) À l'exception du vaccin contre le zona. En l'absence de données, le CIQ propose de retarder de 3 mois l'administration du vaccin contre le zona après l'injection d'IgIV.

(3) Pour la protection contre la rubéole, il n'y a pas d'intervalle à respecter. Voir la section 10.2.1.

Adapté d'AGENCE DE LA SANTÉ PUBLIQUE DU CANADA, *Guide canadien d'immunisation*, 7^e édition, 2006, p. 56.

Intervalles entre les vaccins et les dons de sang

- Héma-Québec a défini des périodes d'interdiction durant lesquelles un don de sang ne sera pas accepté s'il y a eu une vaccination. Cette précaution vise à éliminer complètement la possibilité théorique que la personne vaccinée ait pu être en incubation de la maladie contre laquelle elle a reçu le vaccin, au moment où elle l'a reçu.
- À titre indicatif, la période d'interdiction à la suite de l'administration d'un vaccin vivant atténué est de 4 semaines, sauf pour le vaccin contre la varicelle (3 mois) et le vaccin BCG (6 semaines). À la suite de l'administration de vaccins inactivés, la période est de 2 jours, sauf pour les vaccins contre l'hépatite B (4 semaines) et celui contre la rage administré en postexposition (52 semaines). Ces différentes périodes peuvent être modifiées en tout temps par Héma-Québec.

1.8.4 CONTRE-INDICATIONS GÉNÉRALES DES VACCINS

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

Pour tous les vaccins :

- Anaphylaxie (ou réaction anaphylactique) suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique.

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

Pour les vaccins vivants seulement :

- États d'immunosuppression (voir la section 1.9.3, *Immunosuppression*) :
 - déficience immunitaire congénitale comme le syndrome de DiGeorge, l'agammaglobulinémie, l'hypogammaglobulinémie ou la dysgammaglobulinémie;
 - leucémie, lymphome ou cancer généralisé pouvant affecter les mécanismes immunitaires;
 - chimiothérapie, radiothérapie ou autres agents immunosuppresseurs (corticostéroïdes, antimétabolites ou autres agents déprimant la réponse immunitaire);
 - sida (certains vaccins vivants sont également contre-indiqués pour les personnes infectées par le VIH).
- Grossesse.

1.8.5 PRÉCAUTIONS GÉNÉRALES

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

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

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

- Une manifestation compatible avec de l'allergie suivant l'administration d'une dose antérieure du même vaccin ou d'un autre produit ayant un composant identique.

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

1.8.6 ÉLÉMENTS QUI NE SONT PAS DES CONTRE-INDICATIONS NI DES PRÉCAUTIONS

- Les réactions locales importantes à une dose antérieure de vaccin, par exemple œdème de tout le membre à la suite de l'administration d'une dose antérieure du DCaT-Polio-Hib ou du DCaT-Polio.
- Une infection bénigne sans fièvre, comme le rhume, ou une diarrhée bénigne chez un individu par ailleurs en bonne santé.

- Un traitement aux antibiotiques (sauf dans le cas du vaccin oral contre la typhoïde, voir la section *Interactions* de la section 10.6.6) ou une maladie en phase de convalescence.
- La prématurité.
- Le contact avec une femme enceinte ou allaitante.
- Une histoire de contact récent avec un cas de maladie infectieuse.
- L'allaitement. Le seul virus vaccinal qui a été isolé du lait maternel est celui de la rubéole. Cependant, il n'a pas été prouvé que sa présence dans le lait constitue un risque pour la santé du nourrisson.
- Une histoire d'allergie non spécifique chez la personne à vacciner (sauf dans le cas du vaccin contre l'encéphalite japonaise) ou une histoire d'allergie dans la famille.
- Une histoire d'allergie aux antibiotiques contenus dans le produit biologique, sauf s'il s'agit d'une allergie IgE médiée (de type 1).
- Une histoire d'allergie au poulet ou aux plumes de poulet.
- Une histoire familiale de convulsions liées à la vaccination.
- Une histoire familiale de syndrome de mort subite du nourrisson.
- Une histoire familiale de réactions défavorables à la vaccination sans relation avec une immunosuppression.
- L'administration concomitante d'injections de désensibilisation.
- L'administration d'un vaccin inactivé aux personnes atteintes d'immunosuppression. Dans ces cas, il est possible que la vaccination soit moins efficace.
- La sclérose en plaques ou toute autre maladie auto-immune.
- Les pathologies neurologiques évolutives : il n'y a pas lieu de reporter la vaccination contre la coqueluche chez l'enfant qui présente une telle pathologie.
- Les épisodes d'hypotonie et d'hyporéactivité : des enfants ayant présenté un tel épisode à l'occasion d'une immunisation antérieure n'ont pas présenté de problèmes lors de l'administration de doses subséquentes.
- Les convulsions afebriles et encéphalopathie liées dans le temps à l'administration d'un vaccin comprenant le composant de la coqueluche : il n'a pas été prouvé que le vaccin acellulaire était en cause.
- Les convulsions fébriles : elles risquent de se produire davantage chez les enfants sujets aux convulsions en présence d'une forte fièvre. Les parents devraient être informés des mesures à prendre pour atténuer une réaction fébrile postvaccinale.
- Les pleurs incessants et les cris aigus, qui persistent 3 heures ou plus, survenant dans les 48 heures après la vaccination; on estime que ces réactions sont causées par une douleur au point d'injection.
- La thrombocytopenie.

1.8.7 MANIFESTATIONS CLINIQUES POSSIBLES APRÈS LA VACCINATION

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

1.9 IMMUNISATION DANS DES CIRCONSTANCES CLINIQUES PARTICULIÈRES

1.9.1 HYPERSENSIBILITÉ À L'UN DES COMPOSANTS D'UN VACCIN

Hypersensibilité aux œufs

Les personnes qui présentent une anaphylaxie (allergie médiée par les IgE) aux œufs ne devraient pas être immunisées avec les vaccins préparés à partir de virus cultivés sur des œufs embryonnés, tel celui contre l'influenza. Elles devraient être dirigées vers des cliniques spécialisées où l'on pourra évaluer leur allergie et les vacciner si c'est possible.

Les personnes dont l'allergie aux œufs n'est pas de nature anaphylactique (ou IgE médiée) peuvent recevoir ces vaccins. La consommation d'œufs ou d'aliments contenant des œufs n'est pas une condition préalable à l'administration de vaccins cultivés sur des œufs embryonnés.

Même si les vaccins contre la rougeole et les oreillons contiennent des quantités infimes de protéines apparentées à l'ovalbumine, l'anaphylaxie est très rare après cette vaccination. Les études ont démontré que les antécédents d'allergie aux œufs et un test cutané positif ne sont pas associés au risque de réaction allergique après l'administration d'une dose de vaccin. Pour ces raisons, l'allergie de type anaphylactique aux œufs n'est pas une contre-indication de la vaccination contre la rougeole ou les oreillons.

Hypersensibilité aux excipients contenus dans un vaccin

Exceptionnellement, certaines personnes peuvent avoir une hypersensibilité anaphylactique connue aux excipients que contiennent certains vaccins. Ces personnes ne devraient pas recevoir les vaccins contenant ces produits. Les études réalisées depuis quelques années tendent à montrer que l'anaphylaxie suivant l'administration du vaccin RRO serait plutôt liée à la présence de gélatine dans le vaccin. Si une personne développe une telle réaction à la suite de l'administration d'un vaccin contenant de la gélatine, on ne doit pas lui administrer un vaccin contenant ce composant, avant d'obtenir une évaluation de cette possible allergie.

Les réactions allergiques au thimérosal (agent de conservation) qui se trouvait dans les gouttes ophtalmiques ou les solutions pour lentilles cornéennes ne sont pas des contre-indications de la vaccination, sauf s'il s'agit d'une anaphylaxie. La vaccination des personnes présentant des dermatites de contact à la néomycine avec un vaccin contenant de la néomycine n'est pas contre-indiquée, puisque la dermatite est une manifestation de l'hypersensibilité retardée et non de l'hypersensibilité immédiate.

L'intolérance au lactose n'est pas une contre-indication de la vaccination. L'intolérance au lactose qui se manifeste par des troubles digestifs à la suite de l'ingestion d'une grande quantité de lactose, en général sous forme de lait, est due à un déficit en lactase au niveau digestif. La quantité de lactose servant de stabilisant dans certains vaccins est extrêmement faible et ne cause aucun problème. De plus, il n'y a eu aucun rapport de réaction anaphylactique au lactose.

L'allergie au lait ou au bœuf n'est pas une contre-indication de l'immunisation avec des vaccins contenant des résidus de sérum bovin fœtal ou de la gélatine.

Hypersensibilité au latex

Une certaine confusion règne quant à la terminologie servant à décrire les matériaux dérivés des plantes à caoutchouc, les produits fabriqués à partir de formes intermédiaires du caoutchouc naturel brut et les préparations synthétiques de latex et de caoutchouc (qui ne contiennent pas de caoutchouc naturel). Le latex naturel est un liquide laiteux composé de fines particules de caoutchouc dispersées dans un milieu aqueux, qu'on obtient principalement de l'*Hevea brasiliensis* (arbre à caoutchouc). La phase aqueuse contient aussi des substances naturelles, telles que des protéines végétales, qui seraient la cause des allergies au latex. Le latex synthétique, quant à lui, ne contient aucune substance naturelle et, par conséquent, n'entraîne pas d'allergie au latex.

La majorité des allergies au latex naturel se manifestent par une hypersensibilité de type retardée (dermite de contact). Ce type de réactions ne constitue pas une contre-indication de la vaccination.

Toutefois, certaines personnes ou groupes sont plus à risque de développer une anaphylaxie en raison de leur exposition fréquente et répétée au latex. L'exemple des personnes atteintes de myélodysplasie (notamment, les enfants atteints de spina-bifida), qui font l'objet de manipulations urologiques répétées (cathétérismes vésicaux), est bien documenté. La conduite préconisée pour ces personnes est d'éviter l'exposition au latex sous toutes ses formes, même en l'absence d'antécédents allergiques. Ainsi, il est recommandé de privilégier le produit sans latex, lorsqu'il est disponible.

Les produits biologiques comme tels ne contiennent pas de latex. Toutefois, les bouchons des fioles des produits biologiques ainsi que les pistons et les capuchons des seringues (incluant les vaccins oraux) peuvent en contenir. De très rares cas d'anaphylaxie ont été rapportés à la suite de l'utilisation de matériel injectable contenant du latex, dont un cas survenu à la suite de l'administration d'un vaccin contre l'hépatite B. L'anaphylaxie au latex est une contre-indication lorsque le matériel d'injection (incluant les gants) est à base de latex naturel et que le produit biologique est fourni dans un contenant comprenant du latex naturel, à moins que les bénéfices de la vaccination ne soient nettement supérieurs au risque anticipé.

En raison de la rareté de cet événement, du fait que les personnes ayant une anaphylaxie au latex connaissent généralement leur condition, de la tendance des fabricants à retirer le latex naturel de leurs produits et enfin de la propension de l'industrie pharmaceutique de ne pas tenir l'information sur la teneur en latex naturel de leur produits à jour, l'édition 2009 du PIQ ne fait pas mention de la présence ou de l'absence de latex naturel dans la section *Composition* des produits. Lorsqu'une personne rapporte une anaphylaxie au latex naturel au questionnaire pré-immunisation, il est recommandé de vérifier auprès du fabricant si le contenant du produit en contient.

1.9.2 IMMUNISATION D'UNE PERSONNE AYANT DES TROUBLES DE LA COAGULATION

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

Lorsqu'un vaccin doit être administré, les précautions particulières suivantes doivent être prises : utiliser une aiguille de calibre 23 ou de calibre plus fin et appliquer une pression ferme au point d'injection pendant au moins 5 minutes en évitant les frictions. Chez les personnes recevant des facteurs de remplacement, le risque de saignement peut être considérablement réduit si on administre le vaccin immédiatement après la thérapie.

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

1.9.3 IMMUNOSUPPRESSION

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

- Une déficience immunitaire congénitale comme le syndrome de DiGeorge, l'agammaglobulinémie, l'hypogammaglobulinémie ou la dysgammaglobulinémie;
- Une leucémie, un lymphome ou un cancer généralisé pouvant affecter les mécanismes immunitaires;
- Une chimiothérapie, une radiothérapie ou d'autres agents immunosuppresseurs (corticostéroïdes, antimétabolites ou autres agents déprimant la réponse immunitaire);
- Le sida (certains vaccins vivants sont également contre-indiqués pour les personnes infectées par le VIH).

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

Principes généraux

La vaccination d'une personne souffrant d'immunosuppression nécessite le respect de certains principes généraux, notamment :

- Maximiser les bénéfices de la vaccination tout en minimisant les risques potentiels qu'elle comporte.
- Ne faire aucune présomption sur le statut immunitaire de la personne au regard d'une maladie donnée, même avec une histoire antérieure d'infection ou de vaccination.

- Vacciner la personne lorsque sa réponse immunitaire est maximale, par exemple :
 - avant la détérioration prévisible d'une situation irréversible;
 - après l'état d'immunosuppression, si cet état est temporaire;
 - à la fin d'une situation d'immunosuppression.
- S'assurer que les contacts familiaux de tout âge aient une immunisation à jour.
- Éviter les vaccins vivants autant que possible, à moins que :
 - des données ne soutiennent leur utilisation;
 - le risque de la maladie ne dépasse grandement le risque lié à la vaccination.
- S'attendre à une moins bonne réponse immunitaire lorsque des vaccins inactivés sont administrés. En particulier, le calendrier des vaccins contre le pneumocoque (conjugué) et contre l'hépatite B pourrait être modifié (voir les sections 10.3.3 et 10.4.2).
- Vérifier fréquemment le statut immunitaire, pouvant inclure la recherche sérologique des anticorps (si disponible), et administrer des doses de rappel au besoin.
- Utiliser l'immunisation passive lorsqu'un bénéfice en est attendu.

Thérapies immunosuppressives

Les traitements immunosuppresseurs de longue durée sont utilisés pour les greffes d'organes et pour un grand nombre de maladies chroniques infectieuses ou inflammatoires (ex. : lupus érythémateux disséminé). Ces traitements ont un effet plus marqué sur l'immunité à médiation cellulaire, bien qu'ils puissent entraîner une réduction de la production d'anticorps.

Idéalement, les vaccins devraient être administrés au moins 14 jours avant le début d'une thérapie immunosuppressive et ils ne devraient pas être administrés moins de 3 mois (jusqu'à 1 an selon certains auteurs) après la cessation de cette thérapie. Cet intervalle est basé sur le fait que la réponse immunitaire serait restaurée au moins 3 mois après la fin d'une telle thérapie. Il faut aussi que la maladie sous-jacente soit en rémission ou contrôlée.

Si ces intervalles n'ont pu être respectés, le vaccin devrait être redonné. Dans le cas des personnes qui doivent être vaccinées contre l'influenza et qui reçoivent des traitements immunosuppresseurs cycliques ne permettant pas le respect de ces intervalles, il est recommandé d'administrer le vaccin entre 2 traitements, idéalement 2 semaines avant le cycle suivant. L'efficacité d'une dose additionnelle n'a pas été étudiée.

Aucune recommandation ferme sur l'intervalle à respecter entre l'arrêt d'une thérapie immunosuppressive et l'administration en toute sécurité d'un vaccin vivant n'est possible, étant donné que, pour chaque cas, cet intervalle peut varier autant selon le type, l'intensité et la durée de la thérapie immunosuppressive que selon les maladies sous-jacentes, entre autres facteurs. Le médecin traitant devrait être consulté afin de déterminer l'intervalle désirable.

Immunisation et greffes

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

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

Une greffe médullaire entraîne souvent une perte de l'immunité existante. Douze mois après la greffe médullaire, une nouvelle primovaccination contre la diphtérie, la coqueluche, le tétanos, la poliomyélite, les infections à Hib, les infections à méningocoque, les infections à pneumocoque et l'hépatite B peut être entreprise. Toutefois, certains préconisent une approche en fonction du dosage sérologique des anticorps, lorsqu'il est disponible, ou encore en fonction du nombre absolu de lymphocytes, qui devrait dépasser 500. Le vaccin contre l'influenza devrait être administré avant la saison grippale, au moins 6 mois après la greffe. Le vaccin RRO peut être administré 2 ans après la greffe, à moins qu'une thérapie immunosuppressive ne soit en cours. Le vaccin contre la varicelle peut être envisagé si l'immunosuppression est minimale. Le vaccin BCG est en tout temps contre-indiqué.

Thérapies aux corticostéroïdes

Une personne peut être immunosupprimée à cause d'un traitement avec des stéroïdes. De façon générale, les corticothérapies suivantes n'entraînent pas une immunosuppression significative, et les personnes qui font l'objet de ces types de thérapies peuvent recevoir un vaccin vivant :

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

TABLEAU D'ÉQUIVALENCE DES DIFFÉRENTS GLUCOCORTICOÏDES

Médicament	Dose anti-inflammatoire équivalente (mg)
Prednisone	20
Cortisone	100
Hydrocortisone	80
Méthylprednisolone	16
Prednisolone	20
Triamcinolone	16
Bêtaméthasone	2,4
Dexaméthasone	3
Fludrocortisone	40

Adapté d'ASSOCIATION DES PHARMACIENS DU CANADA, *Compendium des produits et spécialités pharmaceutiques*, 12^e édition, Toronto, 2008, p. 635.

Immunisation et infection par le VIH

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

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

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

Enfin, certaines études démontrent une augmentation transitoire de la charge virale (VIH) après l'administration de certains vaccins. Il est probable que cette augmentation soit encore plus importante après la maladie contre laquelle on vaccine. Lorsqu'un vaccin est indiqué, il devrait être administré. Le seul cas où on pourrait recommander le report d'une immunisation, qui autrement serait appropriée, est celui de la mère séropositive pour le VIH qui aurait décidé, contre l'avis des médecins, d'allaiter son enfant. L'augmentation de la charge virale chez la mère vaccinée pourrait augmenter le risque de son enfant allaité de contracter une infection par le VIH.

Immunisation et utilisateurs de drogues dures

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

Immunodéficience congénitale

Ce groupe d'affections diverses inclut les anomalies dans la production des anticorps (ex. : agammaglobulinémie, déficit en isotypes et en sous-classes d'IgG et syndrome d'hyper-IgM), les déficits en complément, des anomalies concernant au moins un aspect de l'immunité à médiation cellulaire et des déficits combinés. Les personnes ayant des déficits en anticorps et en complément sont anormalement réceptives aux entérovirus (ex. : poliovirus, virus coxsackies et échovirus) ainsi qu'aux bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*). Outre l'immunisation de base, ces personnes devraient recevoir les vaccins contre ces bactéries, le vaccin conjugué contre le pneumocoque devant être administré, dans la mesure du possible, avant le vaccin polysaccharidique. Les personnes qui ont des déficits combinés ou un déficit en lymphocytes T sont particulièrement réceptives aux pathogènes intracellulaires (en pratique, tous les virus et quelques bactéries, champignons et parasites).

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

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

1.9.4 IMMUNISATION ET MALADIES CHRONIQUES

Les personnes souffrant de maladies chroniques ne sont pas plus exposées aux maladies évitables par la vaccination, mais risquent, si elles les contractent, de présenter une morbidité et une mortalité plus élevées. Les vaccinations contre l'influenza, le pneumocoque, la diphtérie, la coqueluche et le tétanos sont recommandées. Le calendrier du vaccin contre le pneumocoque administré aux nourrissons atteints de certaines conditions ou maladies chroniques devrait comprendre 4 doses (voir la section 10.3.3).

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

Les personnes souffrant d'une maladie rénale chronique ou soumises à une dialyse de façon chronique devraient bénéficier, outre de la mise à jour de leur vaccination de base (incluant la varicelle), d'une protection optimale contre l'hépatite B, l'influenza et les maladies pneumococciques. Certaines données semblent indiquer que la réponse au vaccin contre l'hépatite B est faible chez les patients dialysés et que les titres d'anticorps peuvent décliner rapidement. L'administration de doses plus élevées de vaccin est recommandée (voir la section 10.4.2). Les titres d'anticorps devraient être mesurés chaque année et des doses de rappel devraient être administrées si le taux est inférieur à 10 UI/L.

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

1.9.5 IMMUNISATION ET ASPLÉNIE

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

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

Les maladies les plus fréquentes pouvant entraîner une asplénie fonctionnelle : anémie falciforme, thalassémie majeure, lupus érythémateux disséminé, thrombocythémie essentielle (excès de plaquettes), maladie cœliaque (appelée aussi *entéropathie au gluten*), entéropathies inflammatoires. Ces personnes courent particulièrement le risque de contracter des infections invasives causées par

des bactéries encapsulées (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Neisseria meningitidis*) et devraient être vaccinées contre celles-ci. Le vaccin conjugué contre le pneumocoque devrait, dans la mesure du possible, être administré avant le vaccin polysaccharidique. Ces personnes devraient également bénéficier de la vaccination annuelle contre l'influenza.

Lorsqu'il s'agit d'une splénectomie électorale, la vaccination devrait être administrée, si possible, de 10 à 14 jours au moins avant la chirurgie. Dans le cas d'une splénectomie d'urgence, les vaccins devraient être administrés 2 semaines après la chirurgie. Si la personne obtient son congé tôt et que l'on craint qu'il ne revienne pas pour la vaccination, les vaccins devraient lui être administrés avant sa sortie de l'hôpital, même si le délai représente moins de 2 semaines.

1.9.6 IMMUNISATION AU COURS DE LA GROSSESSE

Vaccins vivants

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

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

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

Vaccins comprenant le composant rubéole ou varicelle

L'administration du vaccin à un individu réceptif est généralement suivie d'une réplication de la souche vaccinale et d'une virémie. Le suivi de plusieurs centaines de cas de vaccination accidentelle contre la rubéole en cours de grossesse a démontré que le virus pouvait traverser la barrière placentaire et infecter le fœtus, mais aucun cas de rubéole congénitale n'a été constaté. Comme il est impossible d'exclure toute possibilité d'un risque tératogène très minime, une certaine prudence s'impose.

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

Il faut vérifier l'immunité à l'égard de la varicelle chez les femmes en âge de procréer et recommander la vaccination à celles qui ne sont pas enceintes. Comme le vaccin contre la varicelle est un vaccin à virus vivant atténué, il ne devrait pas être donné durant la grossesse. Il convient de mettre en place un programme visant à s'assurer que le vaccin contre la varicelle est administré aux femmes réceptives qui viennent d'accoucher, avec un intervalle d'au moins 4 semaines entre les 2 doses. Chez les femmes qui reçoivent des immunoglobulines anti-Rho (D) après l'accouchement, on devrait attendre 2 mois avant d'administrer le vaccin contre la varicelle. Ces intervalles devraient être respectés en raison du risque théorique d'altération de l'immunogénicité.

Des données recueillies jusqu'ici aux États-Unis (1995-2007), auprès de 628 femmes ayant été vaccinées contre la varicelle par inadvertance durant leur grossesse (une raison fréquemment invoquée est celle d'avoir confondu le vaccin avec les immunoglobulines spécifiques contre la varicelle) n'indiquent pas que ce vaccin pose un risque accru de malformations congénitales pour le fœtus. Par mesure de prudence, il faut demander aux femmes en âge de procréer d'éviter la grossesse au cours du mois suivant la vaccination. Cependant, la vaccination d'une femme enceinte ou d'une femme qui l'est devenue dans le mois suivant la vaccination ne justifie pas une interruption de grossesse. De rares cas de transmission du virus vaccinal à l'entourage des personnes vaccinées présentant une éruption varicelliforme ont été documentés; ce très faible risque ne justifie pas le report de la vaccination chez les enfants d'une femme enceinte. Le CDC et la compagnie Merck Frosst ont mis sur pied un registre visant à permettre le suivi des femmes ayant reçu Varivax III pendant leur grossesse ou dans les 3 mois la précédant. Il est souhaitable que ces cas soient signalés au fabricant (1 800 684-6686). GSK surveille également ces issues; il faut signaler les cas à l'information médicale de la compagnie (1 800 387-7374).

Vaccins inactivés

Rien n'indique qu'il existe un risque pour le fœtus ou l'issue de la grossesse si une femme enceinte reçoit ces vaccins. Elle peut donc, tout au long de la grossesse, recevoir un vaccin fabriqué à partir de bactéries tuées, de virus tués ou de leurs constituants (polysaccharides, protéines) s'il y a indication précise.

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

1.9.7 IMMUNISATION ET ALLAITEMENT

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

Il est possible que le virus de la fièvre jaune soit excrété dans le lait maternel. Il est indiqué de vacciner une femme allaitante si le risque d'infection est élevé et si le voyage ne peut être remis.

1.9.8 IMMUNISATION DES PERSONNES AYANT UNE MALADIE NEUROLOGIQUE

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

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

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

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

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

On n'a pas trouvé d'association causale entre le SGB et le vaccin actuellement disponible contre l'influenza. Il est cependant prudent pour l'instant d'éviter de redonner ce vaccin aux enfants et aux adultes qui ont développé un SGB dans les 6 semaines suivant une vaccination antérieure contre l'influenza. Si le SGB apparaît après cet intervalle ou si l'on a découvert une autre cause (ex. : une infection à *Campylobacter jejuni*), une dose subséquente du vaccin peut être administrée.

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

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

1.9.9 IMMUNISATION DES PRÉMATURÉS OU DES BÉBÉS DE PETIT POIDS À LA NAISSANCE

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

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

1.10 IMMUNISATION DES ADULTES

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

1.11 IMMUNISATION DES TRAVAILLEURS DE LA SANTÉ

Un travailleur de la santé est défini de la façon suivante : toute personne qui donne des soins de santé ou qui travaille dans un établissement de santé qui fournit des soins à des patients, par exemple médecin, infirmière, ambulancier, pharmacien, professionnel dentaire, étudiant en soins infirmiers ou en médecine, technicien de laboratoire, bénévole, travailleur de soutien ou de l'administration d'un établissement (liste non exhaustive). En plus des travailleurs des établissements de santé, ce terme regroupe aussi les premiers répondants qui donnent des soins et les personnes qui donnent des soins de santé dans les cliniques médicales ou dentaires, les cabinets de médecins et les pharmacies communautaires.

Ces personnes sont à risque d'être exposées aux microorganismes circulant dans les établissements de santé ou parmi leur clientèle. Elles sont également à risque de les transmettre d'une personne à l'autre. C'est pourquoi leur statut vaccinal doit être vérifié et maintenu à jour régulièrement. Des précisions à ce sujet se trouvent dans le document publié par le MSSS en 2005 et intitulé *Immunisation des travailleurs de la santé, des stagiaires et de leurs professeurs : recommandations*. Ce document est accessible en ligne, à l'adresse suivante :

<http://publications.msss.gouv.qc.ca/acrobat/f/documentation/2005/05-278-17.pdf>.

1.12 IMMUNISATION DES VOYAGEURS

Les voyages offrent une bonne occasion de vérifier le statut vaccinal des nourrissons, des enfants, des adolescents et des adultes. Les voyageurs non immunisés ou partiellement immunisés devraient se faire vacciner conformément aux recommandations du PIQ et du *Guide d'intervention santé-voyage* de l'INSPQ (www.inspq.qc.ca/pdf/publications/799_SanteVoyage2008.pdf). Les immunisations destinées aux voyageurs peuvent être réparties en 3 grandes catégories : celles faisant partie du Programme québécois d'immunisation, celles exigées par le Règlement sanitaire international et celles recommandées pour préserver la santé durant les séjours à l'étranger.

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

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

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

1.13 LIGNES DIRECTRICES RELATIVES À L'IMMUNISATION

Les lignes directrices suivantes sont adaptées des lignes directrices nationales relatives à l'immunisation des enfants, publiées dans le *Guide canadien d'immunisation*, 2006, pages 22-29.

- Les services de vaccination devraient être facilement accessibles, tant sur le plan géographique que sur les plans organisationnel et temporel.
- Les vaccinateurs devraient profiter de toutes les consultations cliniques pour s'enquérir du statut vaccinal des personnes et, au besoin, les vacciner. En ce sens, ils devraient donner aux personnes l'information pertinente sur les vaccins recommandés, qu'ils fassent partie ou non des programmes soutenus financièrement par le MSSS.
- Les vaccinateurs devraient informer les personnes en termes clairs des risques et des avantages du vaccin qui sera administré.
- Les vaccinateurs ne devraient reporter ou refuser la vaccination qu'en présence de contre-indications réelles.
- Les vaccinateurs devraient administrer toutes les doses vaccinales auxquelles la personne est admissible à chaque consultation.
- Les vaccinateurs devraient consigner toutes les données sur la vaccination de façon exacte et complète. Ils devraient tenir à jour un résumé facilement accessible du dossier d'immunisation afin de favoriser l'atteinte d'une couverture vaccinale adéquate selon l'âge.

- Les vaccinateurs devraient signaler de façon rapide et exhaustive les manifestations cliniques graves ou inhabituelles pouvant être liées à la vaccination ainsi que tous les cas de maladie pouvant être prévenus par un vaccin et étant à déclaration obligatoire, conformément aux exigences de la Loi sur la santé publique.
- Les vaccinateurs devraient divulguer une erreur d'immunisation selon leur code de déontologie ou selon les dispositions en place dans leur établissement.
- Les vaccinateurs devraient suivre les règles qui se trouvent dans le document *Guide des normes et pratiques de gestion des vaccins à l'intention des vaccinateurs : médecins et infirmières*.
- Les vaccinateurs devraient conserver le *Protocole d'immunisation du Québec* à jour et le rendre facilement accessible partout où des vaccins sont administrés.
- Les vaccinateurs devraient être formés adéquatement et se tenir constamment au courant des recommandations récentes en matière d'immunisation.
- Les vaccinateurs devraient utiliser un système de relance et de suivi.
- Les vaccinateurs devraient participer à l'évaluation de la couverture vaccinale.

1.14 RÈGLES D'OR DU VACCINATEUR

- Bien connaître les produits immunisants que l'on administre et respecter les recommandations du PIQ.
- Toujours se rappeler qu'aucun vaccin n'est totalement efficace ou sûr. Respecter les normes de conservation et les règles d'utilisation afin de minimiser les risques associés à la vaccination et d'optimiser son efficacité.
- Se rappeler que la plupart des produits immunisants peuvent être administrés en même temps, sauf s'il y a interaction.
- Ne pas utiliser le muscle dorsofessier pour administrer un vaccin, le réserver pour les immunoglobulines.
- De façon générale, respecter le calendrier recommandé.
- Administrer de nouveau la dernière dose lorsque l'intervalle minimal n'est pas respecté entre 2 doses de vaccin.
- Respecter un délai d'attente d'au moins 15 minutes à la suite de l'administration d'un ou de plusieurs produits immunisants.
- En général, ne pas reprendre une primovaccination, mais la poursuivre là où elle a été arrêtée, peu importe le temps qui s'est écoulé depuis la dernière dose.
- Profiter de toutes les occasions pour mettre à jour l'immunisation.
- S'assurer que sa propre immunisation est à jour.