



Directives et recommandations

Les vaccinations: recommandations générales

Juin 2003

Office fédéral de la santé publique (OFSP), Commission suisse pour les vaccinations (CSV)

L'essentiel en bref

*Le programme de vaccination a pour but de protéger la population de certaines maladies infectieuses potentiellement dangereuses grâce à des vaccins efficaces, sûrs et avantageux. Sont recommandées de manière généralisée les vaccinations contre la diphtérie (D/d), le tétanos (T), la coqueluche (*P_a* acellulaire), la poliomyélite (IPV in-activé), les maladies à *Haemophilus influenzae* de type b (Hib), la rougeole, les oreillons, la rubéole (ROR) et l'hépatite B. Ce document destiné aux médecins doit permettre d'exploiter au maximum les avantages des vaccinations de routine recommandées dans le plan de vaccination et de minimiser leurs risques. A cet effet, il résume la composition des vaccins et leurs différentes formes, la protection et l'immunogénicité qu'ils confèrent, leurs effets indésirables,*

leurs contre-indications et les mesures de précaution qui s'imposent lors de leur emploi, ainsi que leur utilisation. L'âge idéal et les intervalles entre vaccinations sont précisés dans le plan de vaccination (précédemment Supplément VIII), qui est régulièrement actualisé, tandis que les différents vaccins sont présentés séparément dans d'autres directives et recommandations (voir annexe).

Juin 2003

Directives et
recommandations

Abréviations les plus courantes

Vaccins

D	diphtérie (D: enfants, d: adultes)
HA	hépatite A
HB	hépatite B
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
IPV	vaccin antipoliomyélique inactivé
P	coqueluche (<i>P_a</i> : acellulaire enfants, <i>p_a</i> : acellulaire adultes, <i>P_w</i> : germe entier)
ROR	rougeole-oreillons-rubéole
T	tétanos

Autres abréviations

CI	contre-indication
EIV	effets indésirables des vaccinations
HB	hépatite B
h	heure
Hib	<i>Haemophilus influenzae</i> type b
IM	intramusculaire
IV	intraveineux
OFSP	Office fédéral de la santé publique
OMS	Organisation mondiale de la santé
SC	sous-cutané

Editeur

© Office fédéral de la santé publique (OFSP)

Version actuelle disponible sur Internet

www.bag.admin.ch/infinfo

Pour de plus amples informations

Office fédéral de la santé publique
Unité de direction Santé publique
Division Maladies transmissibles
3003 Berne
Téléphone 031 323 87 06
epi@bag.admin.ch

Auteurs

Office fédéral de la santé publique

Unité de direction Santé publique, Division Maladies transmissibles

Commission suisse pour les vaccinations (CSV)

G. Bachmann, Zurich; H. Binz, Soleure; C. Bourquin, Berne; D. Desgrandchamps, Baar; F. Gurtner, Berne; D. Koch, Berne; L. Matter, Bâle; F. Méan, Lausanne; U. Schaad, Bâle; J. Roffler, Genève; H-P. Roost, Berne; R. Seger, Zurich, C.-A. Siegrist, Genève; R. Steffen, Zurich; B. Vaudaux, Lausanne; H. Zimmermann, Berne.

Rédaction: D. Stürchler (Stürchler Epidemiologics), Büren.

Suggestion de citation

Office fédéral de la santé publique, Commission suisse pour les vaccinations. Les vaccinations: recommandations générales. Directives et recommandations (précédemment Supplément XVI). Berne: Office fédéral de la santé publique, 2003

Cette publication paraît aussi en allemand.

Numéro de publication

BAG OeG 11.06 1500 d 1000 f 20EXT0609/20EXT06010

Imprimé sur du papier blanchi sans chlore

**En 2025, ce document
est en cours de révision**

Sommaire

L'essentiel en bref	1
Impressum	2
Introduction	5
Buts	5
Tableau 1: Maladies évitables par la vaccination: objectifs de l'OMS et situation actuelle en Suisse	5
Fondements	5
Tableau 2: Age, épidémiologie et immunité nécessaire à l'élimination dans la population d'Europe de l'Ouest	5
Vaccins	6
Vaccins de routine disponibles en Suisse	6
Tableau 3: Vaccins disponibles en Suisse et compris dans le programme de vaccination de routine	6
Substances actives	6
Composants des vaccins autres que les antigènes	6
Vaccins combinés	7
Chaîne du froid et conservation	7
Effet protecteur clinique	8
Tableau 4: Degré et durée de protection des vaccinations de routine	8
Immunogénicité	8
Effets indésirables des vaccinations (EVI)	9
Définition	9
Examen	9
Détection	9
Tableau 5: EIV aux Etats-Unis: intervalle de temps reconnu comme donnant droit à des indemnisations	9
EIV locaux	10
EIV systémiques	10
Tableau 6: EIV systémiques après les vaccinations de routine, classés selon la fréquence d'apparition estimée	10
EIV sans lien causal avec les vaccinations	11
Conséquences microbiologiques des vaccinations	11
Recommandations en matière de vaccination	12
Tableau 7: Vaccinations de routine recommandées en Suisse	12
Contre-indications (CI) et mesures de précaution (MP)	13
Tableau 8: Contre-indications (CI), mesures de précaution (MP) et possibilités de vacciner	14
Anaphylaxie et réactions allergiques graves	13
Maladies intercurrentes	13
Réactions vaccinales graves	13
Grossesse et allaitement	15
Déficience immunitaire	15
Immunoglobulines, sang et produits sanguins	15
Tableau 9: Délai d'attente pour les vaccins vivants après administration d'Ig et de produits sanguins	15

Cas particuliers	16
Vaccinations interrompues ou en retard	16
Antécédents de maladies infectieuses, immunité partielle et anticorps	16
Pathologies existantes	16
Prématurés	16
Economie de la santé	16
Questions juridiques	17
Consultation de vaccination	17
Annexe 1: Glossaire	18
Annexe 2: Directives et recommandations sur les vaccinations	19
Annexe 3: Contributions sur le thème des vaccinations dans le Bulletin de l'OFSP	19
Annexe 4: Évidence et poids d'une recommandation	20
Annexe 5: Causalité des effets indésirables des vaccinations	20
Annexe 6: Adresses	21
Références	21

Introduction

Ces recommandations ont été élaborées en commun par l'Office fédéral de la santé publique (OFSP) et la Commission suisse pour les vaccinations (CSV), sur la base des recommandations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) et de la littérature actuelle.

Les directives et recommandations (précédemment supplément XVI) sont destinées aux médecins suisses¹ concernés par les vaccinations. Il les informe sur le programme national de vaccination et les recommandations générales dans ce domaine. Il contient un glossaire qui explique les différents termes (Annexe 1), tandis que les directives et recommandations (Annexe 2) et les contributions du Bulletin (Annexe 3) traitent séparément les différentes vaccinations. Il ne présente que les produits autorisés et recomman-

¹ A des fins de simplification linguistique, le genre masculin sera utilisé dans l'ensemble du document. Les deux sexes sont cependant toujours concernés.

dés en Suisse pour les immunisations actives. Les recommandations en matière de vaccination sont, dans la mesure du possible, associées à des degrés de preuve (I–V) et à des pondérations (A–E) (Annexe 4).

Buts

Le but premier du programme de vaccination est de protéger la population de certaines maladies potentiellement dangereuses par des vaccins actifs et sûrs disponibles sur le marché suisse. Le moyen est l'immunisation active de l'ensemble de la population. Les autres objectifs sont la promotion et la surveillance de la vaccination, la mise en œuvre des objectifs de l'OMS (tableau 1), la surveillance permanente de la sécurité des produits, la coordination de la promotion vaccinale et l'évaluation de la qualité, de l'efficacité et du caractère économique du programme.

Fondements

Les vaccinations représentent une grande conquête de la médecine, dont on n'a pas encore épuisé toutes les potentialités. En 2000, l'OMS a enregistré 11,6 millions de décès dus aux maladies infectieuses, parmi lesquels un million dû à l'hépatite B et 0,9 million à la rougeole, deux maladies évitables par la vaccination [1].

Sans les vaccinations, il y aurait aujourd'hui en Suisse, par année, environ 4000 cas de diphtérie, 900 cas de poliomyélite, 200 cas d'infection à *Haemophilus influenzae* type b invasif, plusieurs dizaines de cas de rubéole congénitale et environ 300 décès dus à des maladies pouvant être évitées par les vaccins [2]. Les vaccinations concernent l'individu et la collectivité. Quand la population est bien immunisée, la circulation des agents pathogènes est interrompue (tableau 2). Un fort taux d'immunité s'obtient par un taux de vaccination élevé et se maintient par des rappels vaccinaux ou par une infection naturelle. Une couverture vacci-

Tableau 1

Maladies évitables par la vaccination: objectifs de l'OMS et situation actuelle en Suisse

Maladie	Objectif de l'OMS (année)	Situation actuelle en Suisse (1998–2001)
Diphtérie	Incidence <0,1/10 ⁵ (2010)	Dernier cas 1983
Tétanos, néonatal	Élimination (2005)	Pas de cas néonatal depuis >20 ans Cas de tétanos déclarés: 2–4/an (0,03–0,06/10 ⁵ /an)
Coqueluche	Incidence <1/10 ⁵ (2010)	80–180/10 ⁵ /an
Poliomyélite	Élimination (2000)	Dernier cas 1982 (virus sauvage, indigène)
Hib, invasif	Incidence <1/10 ⁵ (2010)	Chez les 0–15 ans environ 1/10 ⁵ /an
Rougeole	Élimination (2007)	8–28/10 ⁵ /an
Oreillons	Incidence <1/10 ⁵ (2010)	113–390/10 ⁵ /an
Rubéole congénitale	Incidence <1/10 ⁵ (2010)	Rubéole congénitale: environ 0,6/10 ⁵ nouveau-nés/an; Cas de rubéole: 16–25/10 ⁵ /an
Hépatite B	Moins de 80% de nouveaux porteurs d'ici 2010	Environ 30–160 nouveaux porteurs/an (200–300 maladies aiguës)

Tableau 2

Age, épidémiologie et immunité nécessaire à l'élimination dans la population d'Europe de l'Ouest, modifié selon [3]

Maladie	Age médian lors de la primo-infection (ans)	Intervalle entre les épidémies (ans)	Contamination par cas index (R ₀) ^a	Immunité nécessaire à l'élimination (%)
Rougeole	4–5	2	15–17	92–95
Coqueluche	4–5	3–4	15–17	92–95
Oreillons	6–7	3	10–12	90–92
Rubéole	9–10	3–5	7–8	85–87
Diphtérie	11–14	4–6	5–6	80–85
Poliomyélite	12–15	3–5	5–6	80–85

^a R₀ est le nombre moyen de cas secondaires entraînés par un cas primaire dans une population réceptive à 100%.

nale supérieure à 95% permettrait d'éviter chaque année en Suisse environ 72 000 cas de rougeole, 56 000 cas d'oreillons et 48 000 cas de rubéole.

Vaccins

Vaccins de routine disponibles en Suisse

Pour la vaccination de routine, on dispose de produits monovalents et de produits multivalents. L'apparition de nouveaux produits et le retrait d'anciens modifient l'offre en permanence (tableau 3). On trouve une liste des vaccins autorisés en Suisse à l'adresse Internet suivante:
www.swissmedic.ch

Substances actives

Les **vaccins vivants** comme le ROR contiennent des agents pathogènes vivants affaiblis (atténués). Ces agents vaccinaux se répliquent chez la personne vaccinée en provoquant une réponse immunitaire, ce qui lui confère une protection. Par conséquent, il est possible que des maladies vaccinales légères imitent la maladie naturelle et que des immunoglobulines circulantes compromettent l'action de la vaccination. L'atténuation est stable, sauf chez les virus vaccinaux de la poliomyélite avec lesquels on a pu observer un retour aux virus sauvages neurotropes [4] et qui ont donc été remplacés en Suisse par les vaccins polio inactivés. Les **vaccins inactivés** contiennent des

agents pathogènes morts, dénaturés et purifiés par le formol ou d'autres moyens («agents pathogènes entiers» comme IPV et P_w), des anatoxines (comme D, T et P_a) ou des antigènes (sous-unités, fragmentés ou recombinés comme HB et P_a) (tableau 3). Les vaccins inactivés contiennent en règle générale des adjuvants et nécessitent des administrations répétées.

Pour la diphtérie (D/d) la dose est différente pour les enfants de moins de 8 ans (D, avec ≥ 30 UI d'anatoxine) et les sujets de plus de 8 ans (d, avec ≥ 2 UI d'anatoxine). P_a étant mieux toléré que P_w, il a supplanté ce dernier sur le marché suisse [5–9]. Les vaccins P_a contiennent, outre l'anatoxine, des antigènes purifiés de *Bordetella* (pertactine, hémagglutinine filamenteuse). Les vaccins sont destinés soit aux enfants (P_a, avec 25 µg d'anatoxine), soit aux sujets dès 8 ans (pa, avec 2,5–8,0 µg d'anatoxine) [10,11]. Dans tous les vaccins Hib disponibles en Suisse, le polysaccharide de capsule (phosphate de polyribosylribitol ou PRP) est conjugué à l'anatoxine tétanique.

Composants des vaccins autres que les antigènes

La présence de **résidus** (présents à l'état de traces) est le résultat des techniques de production. Ils proviennent des lignées cellulaires (d'origine humaine, simienne, bovine ou aviaire), des organismes recombinés (levure, *Escherichia coli*), des solutions nutritives, des **antibiotiques** (principalement la néomycine, la polymyxine ou la strep-

tomycine) et des **agents dénaturants** (formaldéhyde, glutaraldéhyde).

On utilise des **solvants**, des **tampons** (phosphates, carbonates) et des **stabilisants** (milieu 199, polysorbate 80, gélatine hydrolysée, albumine humaine) pour rendre les antigènes solubles. Les vaccins inactivés renferment, en quantités mesurables, des **adjuvants** (sels d'aluminium, avec une teneur en aluminium généralement comprise entre 0,1 et 0,5 mg) et des **conservateurs** (phénoxyéthanol, parfois encore thiomersal, à raison de 25 à 50 µg).

Adjuvants

Les vaccins inactivés ont besoin d'adjuvants pour libérer de façon retardée les antigènes et ainsi renforcer l'immunité. Les sels d'aluminium, souvent employés, stimulent localement l'immunité cellulaire et contribuent à l'apparition de rougeurs et de granulomes au point d'injection, en particulier après une injection SC [12–15]. Les sels d'aluminium stimulent la production d'IgG et parfois d'IgE [16–17]. Il n'existe pas de lien causal établi avec la myofasciite à macrophages [12]. Les produits renfermant de l'aluminium doivent être injectés en IM. En Suisse, avec 4 doses de DTP_a-IPV-Hib, un petit enfant reçoit durant ses deux premières années de vie 1 à 2 mg d'aluminium. Par comparaison, la concentration en aluminium des aliments pour nourrissons atteint entre 0,2 et 1,5 mg/l (le lait maternel 0,01 mg/l), ce qui correspond à un apport de 0,2 à 1,5 mg/jour [18].

Conservateurs

Le thiomersal (acide éthylmercurithiosalicylique), qui à l'heure actuelle n'est

Tableau 3
Vaccins disponibles en Suisse et compris dans le programme de vaccination de routine, état au 3^e trimestre 2003^a

Valence	Antigène	Type	Remarques	Voie
mono	HB	inactivé	recombinant	IM
	Hib	inactivé	conjugué	IM
	IPV	inactivé	agent pathogène entier (Salk)	IM
	<i>Rougeole</i>	atténué	souche Edmonston-Zagreb	SC
	T	inactivé	anatoxine	IM
bi	dT	inactivé	pour adultes et enfants dès 8 ans	IM
tri	DTP _a (ou dTp _a)	inactivé	(dTp _a pour adultes et enfants dès 8 ans)	IM
	dT-IPV	inactivé	pour adultes et enfants dès 8 ans	IM
	<i>ROR</i>	atténué		SC
tetra	DTP _a -IPV	inactivé		IM
penta	DTP _a -Hib-IPV	inactivé		IM
hexa	DTP _a -Hib-IPV-HB	inactivé		IM

^a Pour les abréviations, voir la liste des abréviations et le texte. *Italiques*: vaccins nécessitant une chaîne du froid.

plus qu'exceptionnellement utilisé comme conservateur, contient du mercure (Hg) [19]. Il peut provoquer des réactions allergiques retardées [20]. Le thiomersal a été employé jusqu'à la fin des années 90 dans les vaccins inactivés. Pour les nourrissons aux Etats-Unis (où la vaccination de routine comprend HB en plus de DTP_a, Hib et IPV en injections séparées), cela correspondait à des doses de Hg comprises entre 12,5 et 200 µg [19, 20]. L'apport de Hg par la nourriture, l'eau de boisson et l'air est supérieure à l'apport par les vaccinations; dans la population générale, il est de 7 µg/jour (en l'absence d'amalgames) [19]. La crainte théorique que les vaccins contenant des sels de mercure puissent conduire à l'accumulation de mercure et donc à des taux toxiques pour le cerveau ne semble pas justifiée. Contrairement au méthyl mercure, une étude récente montre que le thiomersal est très rapidement éliminé par les selles et les taux de mercure sanguins sont restés bien en dessous du seuil de sécurité chez tous les nourrissons [21]. Aujourd'hui, il existe en Suisse pour toutes les vaccinations de routine des produits sans thiomersal [22, 23].

Stabilisants

Pour stabiliser les vaccins atténués, on utilise de la gélatine modifiée. Celle-ci est un allergène présent dans de nombreuses préparations alimentaires: sur 165 personnes présentant des réactions vaccinales systémiques, 60 (36%) possédaient des anticorps IgE contre la gélatine, notamment 25 personnes sur 27 qui avaient présenté une réaction d'anaphylaxie; en revanche, aucune des 29 personnes vaccinées sans réaction vaccinale et aucune des 41 vaccinées présentant des réactions locales ne présentaient des IgE contre la gélatine [24].

Contamination

Grâce à des contrôles de qualité rigoureux, le risque de contamination microbienne est minime. Le polyomavirus SV40 du singe, qui a contaminé entre 1956 et 1963, aux Etats-Unis, les cultures cellulaires et certains lots d'IPV, est oncogène chez les rongeurs. Ce virus a été trouvé associé à certains cancers (ostéosarcomes, mésothéliomes, certains lymphomes non-Hodgkiniens, tumeurs cérébrales) chez l'humain. Mais il n'est de loin pas établi que l'exposition à ce virus

puisse réellement être à l'origine de ces néoplasies. La grande majorité des études de population effectuées n'ont pas montré d'augmentation des taux de cancers chez les personnes qui ont reçu les vaccins contaminés avec le SV40 [25, 245, 246]. On trouve des rétro virus aviaires endogènes défectifs et le virus de la leucose aviaire dans des lignées cellulaires aviaires [26], mais rien n'indique que ces virus puissent être transmis par les produits fabriqués à partir de ces cellules [27, 28]. Dans certains pays, il existe sur le marché des vaccins pour la production desquels on a utilisé du matériel provenant de veaux ou de moutons. Même s'il est vrai que la probabilité de contamination des produits immunobiologiques n'est jamais nulle, le risque de transmission de prions est purement théorique [29, 30].

Vaccins combinés

Les produits combinés qui contiennent les antigènes de deux agents pathogènes au moins (tableau 3), permettent de réduire le nombre d'injections [31]. Ils revêtent une importance particulière dans le plan de vaccination et constituent le moyen de choix pour les vaccinations de routine [32].

Interférences

Théoriquement, les différents composants peuvent se potentialiser, être neutres ou antagonistes. L'efficacité et la tolérance des vaccins combinés sont bien documentées [33–49].

La *tolérance* des vaccins combinés présents sur le marché suisse est aussi bonne, voire meilleure, que celle de leurs composants les plus immunogènes pris individuellement [34–36, 38, 42, 43, 45, 47, 50–52]. Sur le plan *immunologique* aussi, les produits combinés sont généralement neutres, c'est-à-dire qu'ils provoquent une réponse immunitaire comparable à celle d'un produit monovalent [32]. Plusieurs études montrent que la réponse immunitaire est plus faible avec les vaccins anti-Hib combinés aux vaccins DTP_a qu'avec les vaccins monovalents [33, 34, 38, 40, 42–44, 51–54]. Des doses plus élevées de protéine porteuse semblent compromettre la réponse au polyribosylribitol (PRP) [55]. Cependant, le polysaccharide Hib de capsule conjugué à T (PRP) est suffisamment immunogène pour

que cet effet antagoniste soit sans conséquence clinique [34].

Charge antigénique

Le système immunitaire est confronté chaque jour à de nombreux antigènes [56]. En comparaison avec les agents pathogènes sauvages, les agents utilisés pour les vaccins comportent nettement moins d'antigènes, un au lieu de dix par exemple pour Hib, un au lieu de quatre pour HB [31, 50]. Il est vrai que le nombre de vaccinations de routine a fortement augmenté ces dernières décennies, mais en même temps le développement de vaccins purifiés a permis de diminuer considérablement le nombre d'antigènes: le vaccin contre la coqueluche, à lui seul, est passé d'environ 3000 (P₉₀) à 2–5 (Pa) antigènes [56]. En outre, certains vaccins isolés ne sont plus employés (variole, environ 200 antigènes), d'autres le sont de moins en moins (BCG). Les vaccins combinés ne sollicitent pas exagérément le système immunitaire, habitué à faire face à des sollicitations antigéniques bien supérieures [56].

Chaîne du froid et conservation

Les vaccins étant des produits immunobiologiques, ils vieillissent et, par dégradation, perdent leur activité avec le temps. Lorsqu'ils sont incorrectement stockés ou manipulés, ces phénomènes s'accroissent. Les influences de l'environnement les plus nocives sont le gel, la chaleur et la lumière. Plusieurs règles doivent être observées: transporter, stocker et utiliser les produits conformément aux indications du fabricant [57–60]; transporter et stocker les vaccins atténués en règle générale entre +2 °C et +8 °C, à l'abri de la lumière, de préférence dans leur emballage d'origine; mettre les vaccins au froid dès leur arrivée; noter dans un registre le numéro de charge et la durée de conservation.

Il est important, avant emploi, de mélanger les produits prêts à être injectés et de dissoudre les produits lyophilisés conformément aux indications du fabricant, puis d'administrer les vaccins reconstitués au plus tard dans l'heure qui suit, sauf indication contraire. Les ampoules autocassables ne doivent être exposées à la température ambiante qu'au moment de l'utilisation. La date de validité ne doit pas être dépassée. Lorsque l'inspection d'un produit fait ressortir une

Tableau 4
Degré et durée de protection des vaccinations de routine

Antigène	Protection (%)	Durée de protection (ans)	Références sélectionnées
D/d	env. 90	10 (?)	[62]
T	99	>10	[63, 64]
P _w	36–98 ^a	5–10	[6, 65–67]
P _a	70–90 ^a	>2	[6, 65, 68]
Hib	95	à vie (?)	[69, 70]
IPV	95–99	à vie (?)	[71, 72]
ROR	>90	à vie (?)	[73]
HB	95	à vie (?)	[74–76]

^a La largeur du spectre s'explique par les différences dans la définition et le diagnostic de la coqueluche.

anomalie quelconque, il est impératif de prendre contact avec le fabricant et avec Swissmedic.

Effet protecteur clinique

Toute autorisation d'un produit immunobiologique nécessite le dépôt d'une documentation suffisante. Il n'est pas possible de présenter ici systématiquement la totalité de la littérature; les publications anciennes risqueraient de se rapporter à des produits qui ne sont plus commercialisés. En outre, il existe un certain biais dans les publications en faveur des vaccins les plus intéressants sur le plan commercial [61]. Quelques chiffres caractéristiques sont rassemblés dans le tableau 4.

Immunogénicité

Les anticorps circulants ne sont pas toujours corrélés avec la protection contre la maladie, surtout quand les lymphocytes (cellules mémoire) ou les Ig sécrétoires contribuent à cette protection. Le dosage post-vaccinal des anticorps n'est que rarement indiqué (uniquement en cas de forte réaction locale aux vaccins à base d'anatoxines ou en cas d'immunodéficience).

Diphtérie

Le titre des anticorps antitoxine dans le sérum semble être corrélé avec la protection contre la maladie. Un titre $\geq 0,1$ UI/ml témoigne d'une protection, un titre compris entre $<0,01$ et $0,09$ UI/ml d'une protection incomplète et un titre $<0,01$ UI/ml d'une susceptibilité [77, 78]. Le vaccin ne protège qu'insuffisamment contre la diphtérie cutanée et pas du tout contre la colonisation. En cas d'épidémie, il faut tenir

compte du fait qu'il peut aussi y avoir des porteurs parmi les vaccinés [79].

Tétanos

Le titre des anticorps antitoxine dans le sérum est corrélé avec la protection contre la maladie. L'irruption de cas de tétanos est cependant décrite et le titre d'anticorps sériques minimum n'est pas clairement défini [63, 80–84]. Les titres d'anticorps doivent être interprétés de la manière suivante: les sujets hyperimmuns (survaccinés) ont un titre ≥ 5 UI/ml, les sujets protégés un titre $>0,15$ UI/ml, les sujets partiellement protégés un titre compris entre $0,01$ et $0,15$ UI/ml et les non-protégés un titre $<0,01$ UI/ml. L'anamnèse vaccinale semble prédictive: sur 124 patients atteints de tétanos aux Etats-Unis entre 1995 et 1997, 14 sont décédés; dans tous ces cas, le statut vaccinal était insuffisant ou inconnu, en revanche, aucun des 16 patients ayant une série documentée de ≥ 3 injections [63] n'est décédé. Il faut penser à un risque élevé de tétanos non seulement devant une blessure souillée, mais aussi par exemple en cas d'ulcère chronique et de toxicomanie avec abcès au point d'injection.

Coqueluche

Le titre d'anticorps et la protection semblent n'être que faiblement corrélés [6, 85], même si des études récentes semblent indiquer une certaine corrélation [86,87]. Comme on ne connaît pas tous les facteurs de protection contre la coqueluche, on ne sait pas comment mesurer celle-ci exactement en laboratoire. Il est par conséquent difficile d'optimiser la composition du vaccin [6]. Ce dernier ne protège pas contre la colonisation par *Bordetella pertussis* [88].

Hib

La conjugaison du polysaccharide de capsule (PRP) et d'une protéine porteuse améliore l'immunogénicité et induit une mémoire immunologique. L'anatoxine tétanique semble particulièrement bien convenir comme support [89]. Un taux élevé d'anticorps antipolyribosylribitol témoigne d'une bonne protection, mais les personnes ayant un titre bas peuvent aussi être protégées d'une maladie invasive [90–92]. Les vaccins conjugués sont capables d'atténuer la colonisation nasopharyngée par *H. influenzae* de type b [91, 93, 94].

IPV

Le vaccin induit des Ig systémiques et sécrétoires neutralisantes contre les trois sérotypes de virus [71, 72, 95–97]. Après IPV, la colonisation du pharynx par des poliovirus est considérablement réduite; celle de l'intestin l'est cependant moins, de sorte que les sujets vaccinés par IPV peuvent, en cas d'infection, éliminer des poliovirus par les selles et les disséminer [98–100].

ROR

Pour la protection et les anticorps, voir [73]. En ce qui concerne la rougeole, un taux d'anticorps neutralisants $>0,5$ UI/ml semble indiquer une protection contre la maladie [101]. Pour la rubéole, un titre d'IgG ≥ 15 UI/ml par Elisa (analyse immuno-enzymatique) est considéré comme protecteur [102]. La situation est moins bien connue pour les oreillons.

HB

La vaccination HB induit la formation d'anticorps anti-HB et de cellules mémoire. Le titre est ≥ 100 mUI/ml chez les répondeurs (les sujets protégés à long terme), de 10 – 90 mUI/ml chez les faibles répondeurs et <10 mUI/ml chez les non-répondeurs [103]. Après une vaccination de routine dans le muscle deltoïde, les enfants ou jeunes adultes non-fumeurs de poids normal atteignent un titre protecteur à raison de 95% chez les hommes et de 98% chez les femmes [104]. Environ la moitié des non-répondeurs deviennent répondeurs après trois injections supplémentaires [105]. Le titre d'anticorps anti-HBs dans le sérum est corrélé avec la protection contre la maladie et l'infection; grâce à la mémoire immunologique, les répondeurs ne perdent pas leur protection, même lorsque le titre tombe à <10 mUI/ml [106].

Échecs de la vaccination

Un échec vaccinal primaire se définit lorsque, après utilisation d'un produit efficace, la réponse immune n'est pas mesurable. En cas d'échec secondaire l'individu devient malade malgré une réponse immune initiale mesurable. Les paramètres sériques permettent de calculer le pourcentage de personnes ne répondant pas à la première vaccination. On estime à 1% et au maximum 10% le pourcentage d'échecs primaires après une dose vaccinale de ROR à 12 mois [110, 247]. Beaucoup d'échecs primaires réagissent avec une réponse immune adéquate à une deuxième dose administrée 4 semaines après la première. Le pourcentage d'échecs primaires atteint alors moins de 2% après la 2^e dose (rattrapage) [73, 248].

Le diagnostic des échecs secondaires est clinique. Après trois injections de vaccin Hib conjugué, il y avait en Grande-Bretagne 2 à 3 échecs secondaires/100 000 vaccinés [90]. Les fumeurs de cigarettes et les personnes avec surcharge pondérale semblent répondre moins bien aux vaccins que les non-fumeurs [104, 107]. Pour la question de la baisse de réactivité en cas de déficience immunitaire, voir p. 15.

Effets indésirables des vaccinations (EIV)

Définition

Les EIV sont des symptômes, des signes cliniques, des résultats de laboratoire anormaux ou d'autres manifestations qui apparaissent dans un rapport temporel avec une vaccination, qu'il y ait ou non un lien causal avec celle-ci (Annexe 5). Les accidents entrent également dans le cadre de cette définition.

Examen

Les EIV, à l'instar de tout autre problème de santé, doivent faire l'objet d'un examen. Quand ils sont graves (méningite par exemple) et surviennent après l'administration d'un vaccin atténué, il faut s'efforcer de fournir la preuve microbiologique de la présence de l'agent pathogène. En cas de

réaction immunitaire grave, il convient de faire appel à un spécialiste. Les réactions allergiques graves doivent faire l'objet d'une recherche étiologique et conduire à envisager une désensibilisation.

Détection

Obligation d'annoncer

Les médecins sont tenus d'annoncer sans retard les EIV potentiellement graves ou encore non connus, les EIV mettant la vie en danger et les décès, les éventuels défauts de produits [108, 109] (formulaires d'annonce sous <http://www.swissmedic.ch>). Les déclarations doivent être faites auprès des départements de pharmacologie et de toxicologie cliniques des hôpitaux universitaires de Bâle, Berne, Genève, Lausanne et Zurich (Annexe 6) et du centre régional de pharmacovigilance de Lugano. Les déclarations urgentes doivent également parvenir à Swissmedic (Institut des produits thérapeutiques).

Sont considérés comme EIV les problèmes de santé qui 1. surviennent en relation temporelle (en général dans les 4 à 8 semaines, tableau 5) avec une vaccination, 2. constituent le motif majeur de consultation médicale, et 3. n'ont pas d'autre étiologie évidente. Le médecin doit annoncer notamment toutes les réactions locales marquées, les fièvres élevées, les manifestations allergiques, les maladies organiques comme l'arthrite ou la polyradiculite, les résultats de laboratoire anormaux tels que thrombopénie ou anémie, les hospitalisations et les séquelles.

Autres méthodes de détection

On peut retrouver les EIV dans des études rétrospectives, par exemple

dans celles des Health Maintenance Organisations (HMO) [111, 112]. On compare les manifestations apparaissant avant la vaccination avec celles apparaissant après la vaccination; la différence avant-après donne la fréquence (réelle) pouvant être attribuée à la vaccination. On a étudié par exemple 1130 enfants avant et après la vaccination HB à la recherche d'EIV. Après la vaccination, 48% des enfants présentaient des EIV; après soustraction de l'incidence de ces manifestations sans vaccination, le risque attribuable à la vaccination était de 11% [113]. On a cherché de la même façon à savoir si les vaccins pouvaient déclencher des poussées de sclérose en plaques [114], voir p. 11.

Interprétation

Les effets indésirables survenant à la suite d'une vaccination n'ont pas forcément de liens de causalité avec celle-ci. (Annexe 5). Pour détecter les EIV rares, il faut étudier de grandes collectivités. Il est parfois impossible d'attribuer un EIV à l'un des composants des vaccins combinés. Les données des déclarations n'apparaissent pas toutes dans les statistiques officielles: aux Etats-Unis, par exemple, seulement 2/3 des cas de poliomyélite vaccinale, 25 à 33% des convulsions post-vaccinales et <5% des exanthèmes et des thrombopénies sont détectés de cette façon [115]. La pharmacovigilance tend à surestimer le nombre d'EIV graves. De 1982 à 1991, en Espagne, 183 EIV chez des enfants ≥14 ans ont été déclarés aux services de vigilance; parmi eux, quatre (2%) étaient des EIV graves: un choc anaphylactique après ROR, deux syndromes de Reye après acétylsalicylate et ROR, et une encéphalite létale après DTP-IPV [116].

Tableau 5

EIV aux Etats-Unis: intervalle de temps reconnu comme donnant droit à des indemnités, modifié d'après [110]

Intervalle	Type d'EIV	Antigène
0-4 heures	Anaphylaxie	tous
Jours 0-3	Encéphalopathie	contenant P _w /P _a
Jours 2-28	Névrite brachiale	contenant T
Jours 5-15	Encéphalite ou encéphalopathie	ROR
Jours 7-30	Purpura thrombocytopénique (<50 000/μL)	contenant rougeole
Jours 7-42	Arthrite chronique	contenant rubéole

EIV locaux

Les douleurs, la rougeur et les tuméfactions sont les EIV locaux les plus fréquemment rencontrés après les vaccinations de routine [6, 9, 13, 117, 118]. Après dT, 80% des adultes présentent des EIV locaux [63, 118, 119]. Le nombre d'EIV locaux après DTP_a augmente parallèlement à celui des injections [9, 117]. Plusieurs facteurs favorisent les réactions locales après les vaccins à base d'anatoxines: les antécédents d'EIV locaux graves, un trop grand nombre d'administrations (survaccination), un intervalle trop court (moins de 5–10 ans), une injection SC au lieu d'IM et une trop forte dose (D au lieu de d). Des produits analogues donnent souvent des profils d'EIV similaires [9, 120], même si le profil de produits identiques peut varier suivant les régions [121].

Douleurs

Des douleurs surviennent après T chez 80% des vaccinés [64, 119, 122], après HB chez 50% [74–76] et après P_a chez 2 à 10% des enfants [6, 9, 65, 68, 69] et jusqu'à 60% des adultes [123].

Rougeur

Une rougeur s'observe après P_a chez 35% des vaccinés [6, 9, 65, 68].

Tuméfactions

Les tuméfactions sont également fréquentes. Une étude clinique rapporte que parmi 1015 enfants ayant été vaccinés par un vaccin DTP_a et ayant reçu le même vaccin comme 4^e dose entre 15 et 18 mois, 2% ont présenté un œdème de tout le membre [249]. La

résolution a toujours été complète en 1–4 jours. Cette observation est compatible avec les données existantes dans la littérature et faisant état de 1–3% de réactions locales très étendues après immunisation de rappel (4^e ou 5^e dose) avec le même vaccin DTP_a que pour la primovaccination, pouvant durer de 1 à 7 jours [124–126]. Même si cet œdème est impressionnant et peut englober une articulation, il est inflammatoire et bénin et ne représente pas une contre-indication à une vaccination ultérieure [117]. Les réactions plus étendues disparaissent généralement aussi au bout de quelques jours et guérissent sans séquelles [13, 117].

Autres EIV

Les vaccins à base d'anatoxines peuvent déclencher, par la formation de complexes, une réaction d'hypersensibilité retardée (phénomène d'Arthus), avec apparition de granulome et nécrose [127]. Dans ces cas, il est utile de déterminer le titre d'antitoxine. Les adénopathies locorégionales [128] et les abcès post-vaccinaux [129, 130] sont exceptionnels dans les vaccinations de routine. Le DT/dT provoque très rarement (5 à 10 cas/million d'adultes vaccinés) une névrite brachiale [63].

EIV systémiques

La fièvre et l'irritabilité constituent les EIV systémiques les plus fréquents chez les enfants. Les tableaux 5 et 6 présentent les intervalles de temps et la fréquence des EIV les plus rares et les plus graves.

Fièvre

Elle n'est pas inhabituelle dans les premiers jours suivant la vaccination. Après DTP_a une fièvre ≥ 38 °C survient chez 25% des vaccinés [6, 9, 63, 65, 68], après ROR chez 20% [73] et après IPV chez 5 à 40% [71, 72]. Après la première dose de DTP_a, 0 à 7% des enfants présentent une fièvre ≥ 38 °C, après la quatrième dose 6 à 27% [117]. Une fièvre > 40 °C apparaît chez environ 1% des enfants après DTP_w et chez environ 0,1% après DTP_a [6, 131].

Irritabilité

Elle s'observe après IPV chez 20 à 60% des enfants vaccinés [71, 72], après Hib chez 25% [69, 70].

Exanthème vaccinal

Les virus vivants peuvent provoquer des infections vaccinales modérées. La rubéole vaccinale a une fréquence d'environ 5%, la rougeole vaccinale d'environ 2% [73].

Pleurs inconsolables

Il s'agit de pleurs durant 3 heures ou plus survenant chez environ 0,1 à 0,2% d'enfants vaccinés avec DTP_a et 1% après DTP_w [131]. Ils disparaissent spontanément et sans séquelles.

Episodes d'hypotonie-hyporéactivité

Ils apparaissent quelques heures (6–12) après la vaccination par DT ou DTP_w/DTP_a. Les nourrissons atteints sont, pendant quelques minutes, rarement quelques heures, apathiques (hyporéactifs) et mous (hypotoniques); ils redeviennent normaux tout aussi vite et spontanément [132].

Tableau 6

EIV systémiques après les vaccinations de routine, classés selon la fréquence d'apparition estimée

Manifestation	Antigène	Fréquence/10 ⁶ doses	Sources
Pleurs inconsolables (≥ 3 h)	DTP _w	env. 4000	[6]
	DTP _a	env. 400	[6]
Episode d'hypotonie-hyporéactivité	DT/dT	env. 900	[132]
	DTP _w	env. 360	[132]
	DTP _a	env. 30	[132]
	ROR	250–340 ^a	[133]
	DTP _w	env. 220	[6]
	DTP _a	env. 50	[6]
Purpura thrombocytopénique	ROR	34–45	[73]
Encéphalite/encéphalopathie	DTP _w	0,0–10,5	[134–138]
	ROR	0,6–4,7 ^a	[73]
Anaphylaxie	DTP	env. 20	[110]
	HB	1,7	[139]
	DT/dT	env. 0,6	[62, 63]

^a Pour 10⁶ vaccinés (dans les programmes comportant une seule administration de ROR, cela correspond à peu près au nombre de doses).

Convulsions

La plupart du temps, il s'agit de convulsions fébriles (de courte durée), qui apparaissent dans les heures 0–72 (généralement 0–48) après DTP_w ou DTP_a (chez 0,02 à 0,08% des enfants) [131] et dans les jours 8–14 après le ROR [133]. Les convulsions fébriles post-vaccinales n'entraînent pas de séquelles à long terme [133].

Encéphalite et encéphalopathie

Les signes caractéristiques sont les convulsions (de longue durée) et les troubles de la conscience. Il ne semble pas exister de lien causal entre l'encéphalopathie et les vaccins coqueluche [134–137, 140, 141]. Des encéphalites survenant après vaccination ROR ont été décrites, mais une relation de causalité n'a jamais pu être prouvée [142].

Purpura thrombocytopénique idio-pathique

Il apparaît après une infection naturelle (1/3000) et plus rarement (1/30 000) après la vaccination ROR. La convalescence peut durer plusieurs mois [73].

Anaphylaxie

Les symptômes de l'anaphylaxie sont des difficultés respiratoires et un choc dans les minutes suivant l'administration d'un produit. Des signes tels qu'un stridor inspiratoire et expiratoire, un œdème buccal ou laryngé et une urticaire généralisée témoignent d'une réaction allergique grave. Toutes les substances contenues dans un vaccin peuvent provoquer une anaphylaxie; c'est la composition du produit qui orientera la recherche de la substance en cause. Il peut s'agir notamment des *antibiotiques* (néomycine, polymyxine, streptomycine), des *protéines étrangères* (protéines bactériennes, levure, gélatine, blanc d'œuf) et des *antigènes vaccinaux*. Les adjuvants comme le polysorbate 80 peuvent également être réactogènes [143].

Les particules de latex provenant du caoutchouc et injectées peuvent, en particulier chez les diabétiques, déclencher des réactions allergiques [144, 145].

EIV sans lien causal avec les vaccinations

Selon les connaissances actuelles, certains EIV ne sont pas associés aux vaccinations: quand la couverture vac-

cinale de toute la population est élevée des coïncidences temporelles sont prévisibles.

Syndrome de Guillain-Barré (SGB)

Il a été décrit après le ROR [146], le vaccin antipoliomyélitique [147] et le DT/dT/T [148]. Aux États-Unis, l'incidence du SGB est de 0,3/million de semaines-personne. Si on vaccine 1 million de personnes, il faut s'attendre à 1,8 cas dans les 6 semaines suivant la vaccination [148].

Sclérose en plaques (SEP) [149]

Aux États-Unis, la comparaison de 192 patients atteints de SEP issus de deux grandes cohortes, avec 645 témoins n'a pas montré d'augmentation du risque de SEP après la vaccination contre l'hépatite B [150]. Toujours aux États-Unis, l'incidence des maladies démyélinisantes (SEP, myélite, névrite optique) chez 27 299 vaccinés contre HB était, 3 ans après la vaccination, sensiblement égale (15/105) à celle observée chez les 107 469 témoins non vaccinés de même âge et de même sexe, choisis dans la population générale (17/105) [151]. En France, la comparaison des mois post-vaccinaux 0–2 (période de risque) et 3–12 (période témoin) pour 643 nouveaux épisodes de SEP n'a pas montré de réactivation par les vaccins T, HB ou antigrippal [114].

Maladies inflammatoires intestinales

Les virus de la rougeole peuvent persister au niveau intracellulaire, dans les entérocytes, plus souvent chez les enfants atteints d'autisme régressif avec entérocologie que chez des enfants témoins [153]. On a supposé que la rougeole vaccinale pouvait déclencher une rectocolite hémorragique, une maladie de Crohn ou une entérocologie chronique chez les enfants autistes. Une étude portant sur 142 patients (75 atteints de maladie de Crohn et 67 de rectocolite hémorragique) et sur 432 témoins n'a cependant donné aucune indication dans ce sens, quel que soit le statut vaccinal ou l'âge de l'enfant à l'apparition de la maladie [154].

Autisme

En Grande-Bretagne, l'incidence des nouveaux cas d'autisme diagnostiqués est passée de 3/10 000 années-personne (1988) à 21/100 000 années-personne (1999), alors que le taux de vaccination par le ROR est resté cons-

tant (>95%) [155]. Cette étude, parmi plusieurs autres, montre qu'il n'existe aucun lien causal entre la vaccination ROR et l'apparition de l'autisme (avec ou sans entérocologie) [155–159, 250, 251].

Asthme

La fréquence des pathologies asthmatiques augmente chez les enfants. Cette augmentation ne semble cependant pas liée aux vaccinations dans la petite enfance [160]. Au contraire, les agents déclenchants de l'asthme sont souvent des micro-organismes (pneumocoques, virus Influenza, peut-être aussi *Bordetella pertussis*), dont on peut se préserver par les vaccinations [161–164].

Diabète

On observe depuis quelques années une augmentation du diabète de type I, sans doute due à des influences de l'environnement dans la petite enfance [165, 166], notamment la rubéole congénitale et les infections périnatales [167–169]. Plusieurs études de grande ampleur n'ont cependant pas identifié de lien entre la vaccination des nourrissons et des petits enfants par des virus inactivés ou atténués et le diabète [169–172].

Maladies auto-immunes

La présence d'anticorps auto-immuns a été démontrée par l'expérimentation animale, ainsi qu'après une infection naturelle [172, 173]. Bien que cela ne puisse pas être exclu en toute certitude, il n'y a pas d'indication épidémiologique que les maladies auto-immunes comme la polyarthrite rhumatoïde et le lupus érythémateux disséminé puissent être déclenchées par les vaccinations de routine [167, 170, 172, 174]. Les personnes atteintes de ces maladies peuvent être vaccinées conformément au plan de vaccination [173, 174].

Mort subite du nourrisson

Une étude portant sur 303 cas de mort subite du nourrisson et 1515 témoins semble montrer que cet accident serait plutôt moins fréquent chez les vaccinés que chez les non-vaccinés [175]. Ceci pourrait s'expliquer par la prévention de la coqueluche (apnées).

Conséquences microbiologiques des vaccinations

Sérotypes

Pour *Haemophilus influenzae*, la substitution théorique redoutée après la vaccination Hib du sérotype b invasif par les sérotypes non-b généralement non invasifs ne semble pas s'être produite [176]. Pour les pneumocoques, en revanche, il semblerait que les sérotypes non contenus dans les vaccins conjugués se développent davantage après la vaccination [177, 178].

Variants antigéniques

Ils ont permis d'expliquer une importante épidémie de coqueluche survenue aux Pays-Bas en 1996–1997 malgré une bonne couverture vaccinale [179, 180]. Des variants similaires sont également apparus en Italie et en Finlande, sans toutefois provoquer d'épidémies de coqueluche [5]. Les toxines vaccinales neutralisent la toxine sauvage aussi bien que la toxine de la coqueluche génétiquement modifiée [181]. On décrit également des variants des virus HB qui échapperaient à la réponse vaccinale [182]. En réalité, il suffit de remplacer en laboratoire un seul acide aminé de HBsAg (la glycine par l'arginine en position 145) pour empêcher la liaison de celui-ci avec l'anti-HBs induit par la vaccination [183]. La diffusion et l'importance des virus HB variants sont toutefois discutées [74, 184]; ces virus semblent surtout constituer un risque pour les nouveau-nés de mères HBsAg-positives [185], aucune infection n'ayant été rapportée après vaccination de nourrissons de mères non infectées. On décrit également un polymorphisme antigénique des virus sauvages de la polio [4, 100].

Recommandations en matière de vaccination

Vaccinations de routine et vaccinations spécifiques

Les vaccinations de routine sont DTP_a, Hib, IPV, ROR, HB et dT (tableau 7); elles sont recommandées à toutes les personnes résidant en Suisse (I–A). Pour les cas particuliers, voir le plan de vaccination (précédemment Supplément VIII).

Contrairement aux vaccinations de routine, les vaccinations spécifiques sont réservées aux groupes à risque: personnes exposées professionnellement (HB, varicelle, encéphalite à tiques, rage), voyageurs (fièvre jaune, HA, méningocoques, rage), personnes âgées (grippe, maladies à pneumocoques, rappel dT) et malades chroniques (grippe, méningocoques, pneumocoques).

Age

De nombreux facteurs déterminent l'âge optimal de vaccination:

1. Immunité: il est important de connaître les anticorps transmis de la mère à l'enfant et la durée de protection conférée par les anticorps maternels. L'âge auquel les nourrissons élaborent leur propre réponse immunitaire joue également un rôle prépondérant.
2. Épidémiologie: permet de déterminer avec quelle intensité un agent pathogène circule, quel groupe d'âge est le plus touché par la maladie, quelles en sont les complications.
3. Vaccin: l'efficacité d'un vaccin, sa durée de protection, les données de sécurité, les effets secondaires, les coûts doivent être étudiés avec soin.
4. Acceptance: l'acceptance de la population et des professionnels de la santé sont des paramètres à considérer avec soin. La primovaccination

des nourrissons par DTP_a-Hib-IPV est bien acceptée et fait partie du plan de vaccination de nombreux pays (I–A).

Nombre d'injections

Le nombre de vaccinations nécessaires pour une protection vaccinale optimale dépend des facteurs mentionnés ci-dessus et est indiqué dans le plan de vaccination (I–A). La fréquence et l'intensité des EIV locaux augmentent parallèlement au nombre de doses de DTP_a [9, 117]. Le nombre recommandé ne doit pas être dépassé. Une survaccination, possible notamment avec l'anatoxine tétanique, peut provoquer des réactions exagérées [82, 83, 187]. Pour des raisons de tolérance et d'économie, une survaccination n'est pas souhaitable [117, 118, 188, 189].

Intervalles

Les intervalles nécessaires à une protection vaccinale optimale sont indiqués dans le plan de vaccination et documentés dans différentes études (II–A) [190–194]. Des intervalles trop courts peuvent compromettre la réponse immunitaire. Les *intervalles minimum* à respecter sont les suivants: 4 semaines entre DTP_a-Hib-IPV 1–2 et 2–3, ROR 1–2 et HB 1–2; 8 semaines entre Hib 3–4, 4 mois entre HB 2–3; et 6 mois entre DTP_a 3–4 et 4–5 [32]. Des vaccins différents peuvent être administrés simultanément ou à n'importe quel intervalle (jour, semaines) en des sites différents. Si deux vaccins vivants ne sont pas administrés simultanément, l'intervalle minimum est par contre de 4 semaines. Aucune raison immunologique ne justifie des *intervalles maximums* (toute dose administrée «compte» et permet de poursuivre la vaccination là où elle s'est éventuellement arrêtée, en donnant les doses manquantes); on peut parfois retarder les vaccinations pour des raisons médicales (affection intercurrente), même si ce n'est pas souhaitable sur le plan épidémiologique (V–B).

Tableau 7

Vaccinations de routine recommandées en Suisse (pour les changements actuels voir plan de vaccination, précédemment Supplément VIII)

	Nourrissons			Enfants d'âge préscolaire			Enfants d'âge scolaire, adolescents et adultes
	2 mois	4 mois	6 mois	12 mois	15–24 mois	4–7 ans	
Hib	1.	2.	3.		4.		–
DTP _a	1.	2.	3.		4.	5.	Td tous les 10 ans
IPV	1.	2.	3.		4.	5.	tous les 10 ans en cas de risque
ROR		–		1.	2.		compléter jusqu'à 2 vaccinations
HB		–			–		trois (deux ^a) vaccinations

^a Seulement pour les adolescents entre 11 et 15 ans et Gen HB-Vax[®] (schéma: mois 0 et 4–6, dose: chaque fois 10 µg HBsAg) [186].

Dose

En vaccinologie, dose signifie quantité d'antigène et nombre d'administrations. On ne parlera ici que de la quantité d'antigène. Pour le dosage, il est nécessaire de consulter les indications du fabricant. La dose de vaccin est souvent indépendante du poids corporel (II-C); elle est la même pour les nourrissons nés à terme que pour les prématurés [195, 196]. Chez les prématurés d'un poids <2000 g, la vaccination HB est souvent moins efficace que chez les enfants nés avec un poids normal [197], nécessitant une vérification sérologique. Pour la vaccination HB, les faibles répondeurs, les non-répondeurs et les personnes dialysées doivent recevoir davantage de doses ou des doses plus élevées que les répondeurs (I-B). Pour D/d, on choisira D jusqu'à 7 ans [122] et d à partir de 8 ans (III-B).

Voie d'administration

Les vaccins à virus vivants atténués sont habituellement injectés par voie sous-cutanée (SC) et les vaccins inactivés, en raison d'une meilleure tolérance par voie intramusculaire (IM) (III-C) [198] (tableau 3). Pour la vaccination HB, l'injection IM est plus immunogène que l'injection SC [107, 199, 200]. Après une injection SC, l'antigène est mobilisé plus lentement qu'après une injection IM et le risque de granulome et d'échec vaccinal est plus élevé [201, 202].

Lieu d'injection

Le muscle deltoïde, qui ne joue pas un rôle majeur chez les petits enfants et les adultes, est le lieu de prédilection, car une injection en cet endroit n'entraîne pas de gêne (V-C) [203]. Chez les nourrissons, l'injection dans la face antérolatérale de la cuisse est préférable, car c'est là que la masse musculaire est la plus importante (V-C) [32]. Le muscle fessier est à éviter, en raison d'une mauvaise tolérance et d'une faible immunogénicité (III-C) [107, 203]. Les injections simultanées doivent se faire en des endroits différents et, si elles se font du même côté, à une distance d'au moins 2,5 cm les unes des autres (V-C).

Injection

Elle doit être irréprochable du point de vue de l'hygiène (III-B). Après désinfection à l'alcool, il faut attendre que la peau soit sèche afin d'éviter que l'alcool pénètre dans le tissu ou lèse

les vaccins vivants atténués (IV-C). Pour les injections SC, on forme un pli cutané et on y introduit une aiguille courte [32, 195, 198]. Pour les injections IM, on pousse une aiguille de 22-25 mm (au maximum de 38 mm), en fonction de la masse grasseuse et musculaire, à travers la peau tendue [32, 195, 198, 201]. Les femmes ont, au niveau du bras, un peu plus de tissu adipeux que les hommes et une aiguille trop courte risque de manquer le muscle [204]. Une aiguille un peu plus longue permet d'éviter les abcès stériles sous-cutanés [195]. La longueur de l'aiguille n'influe pas sur la fréquence des EIV locaux après DTP-IPV [203]. Il ne faut pas mélanger des produits différents dans la seringue ou les injecter successivement par la même aiguille laissée en place (IV-B) [37]. On veillera à éliminer correctement le matériel à usage unique de manière à ne pas risquer de provoquer des blessures (I-A).

Possibilités de substitution

Normalement, les produits monovalents et multivalents du *même fabricant* peuvent être substitués les uns aux autres, parce que l'équivalence a été attestée lors de l'autorisation (III-B) [37]. Pour des produits analogues de *fabricants différents*, la possibilité de substitution est, en revanche, généralement non démontrée. On peut cependant supposer qu'elle existe quand les succédanés d'autres laboratoires donnent des résultats sérologiques similaires. C'est le cas pour les vaccins D, T, Hib, IPV et HB (III-B) [37, 205, 206]. Pendant la primovaccination, on ne peut pas remplacer un vaccin contenant Pa par un vaccin provenant d'un autre fabricant (III-B) [5, 37, 117]. Le manque d'études ou de disponibilité d'un vaccin ne doit cependant pas constituer un obstacle à la vaccination; dans ce cas, le médecin choisira le produit qu'il estime le plus approprié (IV-C) [117, 205].

Contre-indications (CI) et mesures de précaution (MP)

Le tableau 8 présente, sous **mesures de précaution** (MP), des situations dans lesquelles la vaccination peut être indiquée si, après examen soi-

gneux, son bénéfice est jugé supérieur au risque encouru. Dans ces situations, il est nécessaire de parler en détail des avantages et des inconvénients de la vaccination avec les parents ou la personne concernée, et de bien se renseigner sur les antécédents pathologiques.

Les contre-indications (CI) interdisent toute autre vaccination. Il convient de s'enquérir expressément de l'existence d'une éventuelle contre-indication avant chaque vaccination.

Anaphylaxie et réactions allergiques graves

L'allergie au blanc d'œuf n'est pas une contre-indication à la vaccination par le ROR [209-211]. Contrairement à ce dernier, qui est produit sur des fibroblastes de poulet, les virus vaccinaux de la grippe et de la fièvre jaune sont cultivés sur des œufs de poules fécondés. Pour ces vaccins, une forte réaction allergique aux protéines du blanc d'œuf reste une contre-indication [32]. La néomycine provoque généralement une dermatite de contact, qui est une réaction immunitaire cellulaire retardée et ne constitue pas une contre-indication vaccinale, contrairement à la rare anaphylaxie à la néomycine [32, 212].

Maladies intercurrentes

Les critères de vaccination ou de non vaccination lors de maladies intercurrentes sont à définir individuellement. En cas de maladie aiguë grave, il est préférable d'attendre pour la vaccination (IV-B). Mais en la retardant, on risque de manquer l'occasion de vacciner [213]. La vaccination peut être responsable d'un alitement pour indisposition. Les maladies bénignes avec ou sans fièvre ne constituent pas un obstacle à la vaccination (II-B) [214, 215] dont la réussite n'est, par ailleurs, pas compromise par des affections respiratoires, des otites moyennes ou des diarrhées infantiles [208].

Réactions vaccinales graves

Une anamnèse de «réaction vaccinale grave» lors d'une vaccination antérieure n'est pas synonyme de contre-indication à une vaccination ultérieure.

Tableau 8

Contre-indications (CI), mesures de précaution (MP) et possibilités de vacciner, d'après [32, 207, 208]

Générales, pour toutes les vaccinations de routine (DTP_a, IPV, Hib, ROR, HB)	
CI:	– Réaction allergique grave (telle qu'anaphylaxie) à une vaccination antérieure – Réaction allergique grave (telle qu'anaphylaxie) à un composant du vaccin
PM:	– Réaction allergique non anaphylactique à une vaccination antérieure – Maladie aiguë assez grave avec ou sans fièvre
Pas de CI (vaccination possible):	
– Réactions locales discrètes ou modérées après une vaccination – Discrète maladie aiguë avec ou sans fièvre – Traitement antibiotique en cours – Phase de convalescence d'une maladie – Prématurité – Exposition récente à une maladie infectieuse – Allergie à la pénicilline ou autres allergies non dirigées contre des composants du vaccin, ou bien allergies de ce type dans la famille – Asthme – Diabète sucré – Neurodermite (eczéma)	
Pour DTP_a	
CI:	– Maladie neurologique non définie ou évolutive
CI²:	– Encéphalopathie dans les 7 jours suivant une dose antérieure de DTP _w /DTP _a
MP^a:	– Fièvre $\geq 40,5$ °C dans les 48 h suivant une dose antérieure de DTP_w/DTP_a – Collapsus ou état de choc (épisode d'hypotonie hyporéactivité) dans les 48 h suivant une dose antérieure de DTP_w/DTP_a – Convulsions avec ou sans fièvre dans les 3 jours suivant une dose antérieure de DTP_w/DTP_a – Pleurs persistants ≥ 3 h dans les 48 h suivant une dose antérieure de DTP_w/DTP_a^a
Pas de CI (vaccination possible):	
– Fièvre $< 40,5$ °C après une dose antérieure de DTP_w/DT_a – Antécédents familiaux de convulsions (donner éventuellement du paracétamol) – Cas de mort subite du nourrisson dans la famille – Effets indésirables après DTP_w/DTP_a dans la famille – Antécédents de coqueluche – Antécédents de convulsions avec ou sans fièvre – Maladie neurologique non évolutive	
Pour DT/dT	
MP:	– Syndrome de Guillain-Barré dans les 6 semaines suivant une dose antérieure de vaccin antitétanique
Pour IPV	
CI:	– Réaction anaphylactique à la néomycine ou à la streptomycine
Pour le ROR	
CI:	– Réaction anaphylactique à la néomycine ou à la gélatine – Grossesse – Immunodéficiência grave connue (congénitale, traitement immunosuppresseur de longue durée, infection à VIH grave)
MP:	– Traitement récent par des immunoglobulines ou des produits sanguins – Thrombocytopénie après une vaccination ROR antérieure – Antécédents de thrombocytopénie
Pas de CI (vaccination possible):	
– Tuberculose ou cuti-réaction positive – Test à la tuberculine concomitant – Allaitement – Enfant d'une mère enceinte – Personne immunodéficiente dans la famille – Infection à VIH (sans immunodéficiência grave) – Réaction non anaphylactique à la néomycine – Antécédents de rougeole, oreillons ou rubéole – Allergie au blanc d'œuf (y compris anaphylaxie)	
Pour Hib	
Pas de CI (vaccination possible):	
– Antécédents d'infection à Hib (vaccination recommandée)	
Pour l'hépatite B	
Pas de CI (vaccination possible):	
– Grossesse	

^a en ce qui concerne les vaccinations P_w/P_a ultérieures.

Il est dans de nombreux cas possible de vacciner sans problèmes [216, 217]. Il est toutefois conseillé d'en rechercher les explications dans l'anamnèse (survaccination notamment) et, si nécessaire, de déterminer le titre d'anticorps antitoxine (V-C).

Grossesse et allaitement

Les *vaccins vivants* sont contre-indiqués pendant la grossesse (II-A). Une vaccination accidentelle par le ROR ne constitue cependant pas une indication d'interruption de grossesse (cf. recommandations pour la prévention de la rougeole, des oreillons et de la rubéole, précédemment Supplément XII) [218]. Les femmes désirant un enfant doivent suivre une contraception pendant un mois après le ROR [219]. Les vaccins inactivés comme dT, HB, Hib et IPV peuvent ou doivent, si nécessaire, être administrés pendant la grossesse (II-A) [32, 220, 221]; les questions concernant l'immunotolérance ne sont que théoriques [220]. Les nouveau-nés bénéficient de la protection immunitaire maternelle, dans la mesure où elle existe [222]. Les Ig maternelles, en particulier les Ig G1, traversent en grande quantité le placenta durant les dernières 4 à 6 semaines de gestation [220]. La demi-durée de vie des IgG présentes chez le nouveau-né après le passage de la barrière placentaire est de 3 à 4 semaines [220]. L'allaitement ne change rien aux vaccinations de routine, ni pour l'enfant, ni pour la mère.

Déficience immunitaire

En cas de déficience immunitaire cellulaire présumée, tous les vaccins vivants sont contre-indiqués, tant les vaccins viraux (ROR, poliomyélite oral, varicelle, fièvre jaune) que bactériens

(BCG, *Salmonella typhi*) (IV-A). «Déficience cellulaire présumée» signifie:

- *corticoïdes*: administration systémique de prednisone ou d'un équivalent à une posologie de 2 mg/kg/jour ou ≥ 20 mg/jour pendant >14 jours, jusqu'à un mois après la fin du traitement (l'application locale ou par inhalation, ainsi que les petites doses par voie générale sur de courtes périodes, n'affaiblissent pas la réponse immunitaire).
- *infection VIH*: SIDA avéré ou taux de lymphocytes CD4 bas ($<750/\mu\text{l}$ entre 0 et 12 mois, $<500/\mu\text{l}$ entre 1 et 5 ans, $<200/\mu\text{l}$ à partir de 6 ans) [223].
- *autres formes*
 - a) anomalie congénitale des lymphocytes T, néoplasies, traitement cytostatique ou immunosuppresseur: pas de vaccins vivants viraux ou bactériens;
 - b) anomalie congénitale des phagocytes ou agammaglobulinémie: pas de vaccins vivants bactériens.

En cas de déficience immunitaire, les vaccins inactivés sont inoffensifs, voire indiqués (vaccination contre les pneumocoques et les méningocoques chez les splénectomisés et les patients présentant une carence partielle en anticorps ou des anomalies du complément) (II-A) [224, 225]. Les personnes immunodéprimées réagissent moins bien aux vaccins que les personnes immunocompétentes [226–232]. Avec le vaccin HB, on peut obtenir, par des doses doubles de la dose normale, des taux de séroconversion assez élevés, mais les titres d'anticorps anti-HBs obtenus sont de courte durée (III-C) [233] et, de plus, la demi-vie des anticorps est raccourcie [223, 233]. Il est donc indispensable de vérifier l'immunité post-vaccinale des sujets immunodéficients afin d'administrer les doses vaccinales complémentaires éventuellement nécessaires.

Les sujets présentant une déficience immunitaire secondaire doivent être vaccinés (y compris par le ROR), tant que l'affaiblissement du système immunitaire ne se manifeste pas cliniquement (III-B), c'est-à-dire, en cas d'infection au VIH, au stade précoce ou sous HAART. Notons qu'une charge virale initiale importante ($>20\,000$ – $50\,000$ copies d'ARN/ml) témoigne d'une multiplication rapide du VIH [234–236]. Chez les immunosupprimés, il convient de planifier les vaccinations plusieurs mois avant ou après la thérapie. Dans la greffe de moelle osseuse ou de cellules souches, seuls les vaccins inactivés sont autorisés et uniquement au bout d'un an; les vaccins vivants (ROR) ne sont autorisés (en l'absence de réaction greffe-contre-hôte) qu'au bout de deux ans, c'est-à-dire quand le nouveau système immunitaire est en place. Les personnes avec une greffe d'organe conservent leur système immunitaire, mais suivent un traitement immunosuppresseur prolongé; ils doivent donc être vaccinés (ROR, varicelle) dans les semaines/mois précédant la greffe, les vaccins vivants restant définitivement contre-indiqués après la transplantation.

Tous les frères et sœurs réceptifs et les contacts étroits de personnes présentant des troubles immunitaires devraient être vaccinés par le ROR et le vaccin contre la varicelle [110].

Immunoglobulines, sang et produits sanguins

Les immunoglobulines (Ig) sont susceptibles d'inactiver les virus vivants atténués. Après leur administration, il faut attendre pour vacciner par le ROR que les Ig administrées aient été détruites (tableau 9).

Le sang et les produits sanguins peuvent interférer avec les vaccins. Si

Tableau 9

Délai d'attente pour les vaccins vivants après administration d'Ig et de produits sanguins^a d'après [32, 110]

Administration d'immunoglobulines		Mois	Administration de produits sanguins	Mois
IM	Tétanos	3	Érythrocytes (avec ajout d'adénine et de NADI)	3
	Hépatite B	3	Érythrocytes (concentré)	5
	Rage	4	Sang total (hématocrite 35–50%)	6
	Varicelle	5	Plasma, plaquettes	7
IV	Cytomégalovirus (0,15 g/kg)	6		
	Purpura thrombocytopénique idiopathique	8–10		
	Maladie de Kawasaki (2 g/kg)	11		

^a La prophylaxie rhésus par des anticorps anti-D en post-partum ne compromet pas la réponse immunitaire au ROR.

possible, mieux vaut éviter d'administrer des produits sanguins dans les deux premières semaines après une vaccination. Il faut attendre entre 3–11 mois avant d'administrer des vaccins vivants (tableau 9) [219]. En cas d'impossibilité, il convient de répéter le vaccin ou de contrôler le titre sérologique [32].

Après l'accouchement, les femmes ayant reçu des produits sanguins ne sont pas soumises au délai d'attente pour les vaccins vivants. Si nécessaire, elles doivent être vaccinées par le ROR, même si elles ont reçu du sang ou des produits sanguins durant le troisième trimestre de grossesse ou pendant l'accouchement [32]. Dans ce cas également, il convient de contrôler la sérologie afin de s'assurer que le vaccin a été efficace.

Cas particuliers

Vaccinations interrompues ou en retard

Les vaccinations peuvent être rattrapées à n'importe quel moment en administrant les doses manquantes; il n'y a pas lieu de reprendre la vaccination depuis le début. L'âge d'administration des premières doses est déterminant pour le schéma de rattrapage (III–A). Les recommandations propres à l'âge sont toujours à respecter: le dosage en fonction de l'âge pour D/d (D entre 0 et 7 ans, d à partir de 8 ans) et HB (produits spécifiques), et les limites d'âge pour Hib (0–5 ans) et P_a (0–7 ans), p_a (dès 8 ans).

Antécédents de maladies infectieuses, immunité partielle et anticorps

A l'exception de la varicelle, les antécédents de maladies infantiles sont peu fiables. Les maladies bactériennes comme la diphtérie, la méningite à Hib ou à méningocoques, la coqueluche et le tétanos n'induisent pas de protection durable. Il faut donc pratiquer toutes les vaccinations de routine chez les personnes qui ont eu ces maladies. Par contre, la vaccination hépatite B n'est pas indiquée chez un sujet ayant déjà eu une hépatite B, qu'elle soit guérie ou non.

La protection vaccinale doit être complétée conformément au plan de vaccination. Le dosage des anticorps avant ou après les vaccinations de routine n'est indiqué que dans des cas particuliers:

- intolérance marquée à une vaccination antérieure [208];
- contrôle du résultat de la vaccination (D, T, Hib, HB, HA, pneumocoques, ROR, varicelle) si l'on suspecte une insuffisance de l'immunogénicité;
- contrôle du résultat de la vaccination HB chez le personnel médical (y compris les étudiants de ces professions), les hémodialysés;
- nouveau-nés de mères infectées par HB.

Pathologies existantes

Allergie

L'eczéma, l'asthme, le rhume des foins, la neurodermite et les autres manifestations allergiques ne constituent pas de contre-indications à la vaccination (tableau 8). Si l'allergie provoquée par les antigènes vaccinaux ou les adjuvants est grave mais n'est pas une anaphylaxie (urticaire, réaction d'Arthus, oedème persistant), il est conseillé de discuter la suite du plan de vaccination avec un allergologue.

Tendance hémorragique

On peut vacciner les hémophiles et les personnes sous traitement anticoagulant [237]. La voie SC est conseillée.

Troubles neurologiques

L'épilepsie, la sclérose en plaques, les autres maladies neurologiques démyélinisantes, le traitement anti-épileptique de longue durée ou les antécédents familiaux de convulsions ne sont pas des contre-indications aux vaccinations de routine (tableau 8). Les enfants ayant des antécédents personnels ou familiaux d'épilepsie présentent par ailleurs un risque élevé de convulsions post-vaccinales (presque toujours fébriles). La situation exige une discussion avec les personnes demandant la vaccination. Les enfants tendant à faire des convulsions fébriles et les personnes atteintes d'une épilepsie difficile à équilibrer recevront un traitement prophylactique à base d'antipyrétiques, qui commencera après la vaccination et durera jus-

qu'à ce que le pic fébrile éventuel soit passé. Avec le ROR, les épisodes de fièvre élevée surviennent généralement 9 à 10 jours après la vaccination [238]. Le médicament de choix est le paracétamol, l'aspirine étant contre-indiquée à cause du risque de syndrome de Reye. Une prévention par des anti-épileptiques n'est pas nécessaire.

Médicaments

En règle générale, les médicaments n'influent ni sur les résultats de la vaccination, ni sur l'apparition d'EIV. Concernant les corticoïdes et les cytostatiques, les Ig et les produits sanguins, voir pp. 13–14.

Prématurés

Les nourrissons de faible poids à la naissance mais dont l'état de santé est stable doivent être vaccinés normalement, c'est-à-dire pour la première fois à l'âge chronologique de 8 semaines. La sortie de l'hôpital est une occasion d'établir le calendrier vaccinal approprié [239]. On utilise la même dose que pour les nourrissons avec un poids de naissance normal, sans la répartir en plusieurs injections [32]. Chez les prématurés d'un poids de naissance <2 kg, la réponse à HB est parfois diminuée [195] (voir recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B, précédemment Supplément II). Tout retard vaccinal initial doit être rattrapé en utilisant un intervalle de 4 semaines (au lieu de 8 semaines) entre les 3 premières doses vaccinales. Ceci est particulièrement important pour la prévention de la coqueluche, souvent grave chez les anciens prématurés.

Economie de la santé

Prise en charge des coûts par l'assurance-maladie

L'art. 12 de l'ordonnance sur les prestations de l'assurance des soins (OPAS) régit la prise en charge des coûts. Selon les lettres f à k (état au 24 décembre 2002), toutes les vaccinations de routine sont remboursées par l'assurance de base quand elles sont administrées conformément au plan de vaccination (précédemment Supplément VIII) (pour le vaccin HB

jusqu'au 31 décembre 2006). De plus les vaccinations de groupes à risque contre la grippe, les pneumocoques, les méningocoques et la tuberculose sont remboursées par l'assurance de base selon les recommandations de l'OFSP et de la ligue pulmonaire suisse respectivement. La quote-part (10%, adultes et enfants) et la franchise (adultes et enfants, quand l'assurance comporte une franchise) doivent être payées par les personnes assurées.

Liste des spécialités (LS)

La LS comprend tous les produits bénéficiant d'une autorisation légale que l'Office fédéral des assurances sociales a soumis à l'obligation de financement par l'assurance-maladie obligatoire. Les assureurs-maladie ne sont tenus de rembourser que les produits figurant sur la LS. Celle-ci indique également les prix publics.

Caractère économique

Les programmes de vaccination font partie des mesures de médecine préventive bon marché. Aux Etats-Unis, par année de vie gagnée, le coût médian de 500 interventions étudiées s'élevait à 42 000 \$, tandis que celui de la vaccination des enfants par le ROR était inférieur à 1 \$ [195, 240]. En Suisse, existe une étude sur le rapport coût-bénéfice de la vaccination contre l'hépatite B [241].

Questions juridiques

Du point de vue juridique, les vaccinations constituent des atteintes à l'intégrité corporelle qui ne se justifient que si la personne concernée donne son consentement éclairé. Au droit de l'individu s'oppose le droit des cantons de déterminer si ces vaccinations sont facultatives ou obligatoires (loi sur les

épidémies, art. 23, alinéa. 2). La personne désirant se faire vacciner ou ses représentants doivent disposer de tous les renseignements nécessaires sur la vaccination et leur consentement doit être éclairé. Il faut pour cela que la personne jouisse de ses facultés de jugement (normalement à partir de l'âge de 16 ans, parfois à partir de 12 ans). Le consentement éclairé est à noter dans le dossier médical. Pour les lésions post-vaccinales survenues à la suite de vaccinations recommandées, les cantons accordent une indemnité si ce risque n'est pas couvert autrement, conformément à la loi sur les épidémies (art. 23, alinéa 3).

Consultation de vaccination

Les systèmes de rappel (tels que classeur à onglets et systèmes électroniques) facilitent les convocations.

Consentement

Pour pouvoir donner leur consentement éclairé, les intéressés doivent être en possession des informations suivantes:

- vaccin: type, nombre d'injections, avantages et inconvénients (tolérance),
- alternatives à la vaccination: maladie naturelle, traitement médicamenteux,
- manière de procéder en cas d'EIV,
- coûts: assurance de base, quote-part et franchise. Il faut donner la possibilité de poser des questions.

Anamnèse

Avant de vacciner, il convient de demander au moins les renseignements suivants:

- vaccinations antérieures (demander les attestations), type, date, tolérance,

- contre-indications: anaphylaxie, grossesse, déficience immunitaire, maladies préexistantes,
- médicaments (anticoagulants, antiépileptiques, immunosuppresseurs, Ig, produits sanguins),
- désir d'enfant et contraception.

Vaccination

Chez une personne en bonne santé, il n'est pas nécessaire de pratiquer des examens physiques préalables. Après l'administration du vaccin, la personne doit rester sous surveillance. Les symptômes d'une réaction d'anaphylaxie sont un exanthème de type urticaire avec prurit (chez >90%), un oedème du visage, de la bouche et de la gorge, une dyspnée et une hypotonie survenant dans les minutes suivant l'injection. Dès l'apparition de ces signes, il faut appeler une ambulance, allonger le patient, libérer les voies respiratoires et injecter rapidement de l'épinéphrine 1:1000 dans la partie controlatérale du corps, en SC ou en IM. Le matériel d'urgence est à contrôler régulièrement.

Documentation

Doivent figurer au dossier les documents suivants: le consentement éclairé avec la date, le contenu de la discussion et la mention «n'a pas posé d'autre question», ainsi que, comme dans le carnet de vaccination (international ou cantonal, ou bien carnet bleu de l'OFSP), la date de la vaccination, le vaccin, la dose, la voie d'administration et le numéro de lot. Le médecin apposera sur le document de vaccination son cachet avec son nom et sa signature; il consignera les EIV dans le dossier; enfin, il signalera les contre-indications à certaines vaccinations ultérieures au patient et les notera dans le carnet de vaccinations.

Annexe 1: Glossaire

Activité: puissance biologique d'un produit immunobiologique, déterminée pour chaque antigène et chaque charge. L'activité peut être établie par l'expérimentation animale. En l'absence de modèles animaux, la concentration du principe actif est mesurée et indiquée en **unités** (U). L'activité des produits immunobiologiques varie légèrement d'une charge à l'autre. La **durée de conservation** désigne le temps durant lequel un produit conserve une activité définie.

Agent pathogène: protéine (prions), organisme procaryote (virus, bactéries) ou eucaryote (champignons, protozoaires et helminthes) capable de provoquer une colonisation, une infection et des maladies. La **colonisation** est la présence d'un agent pathogène, souvent sur une surface, sans réponse immunitaire mesurable. L'**infection** est la présence d'un agent pathogène, souvent à l'intérieur d'un tissu, qui provoque une réponse immunitaire mesurable, générale ou locale. La **maladie** est la présence, démontrée par des signes cliniques, d'un agent pathogène, généralement en train de se répliquer activement.

Antigène: substance que le système immunitaire reconnaît comme étrangère. Souvent, seule une partie d'une substance (épitope) a une action antigénique. Les **anticorps** (= immunoglobulines) sont des protéines propres à l'organisme, qui se lient à l'antigène et sont produites par les lymphocytes B activés. Ils sont définis plus précisément par leur type biochimique (IgG, IgM, IgA), les tests (ELISA, IFA), leur fonction (neutralisants, liants) ou par d'autres critères.

Couverture vaccinale: dans un groupe, pourcentage de personnes qui ont reçu un nombre défini de vaccinations. Pour calculer la couverture vaccinale, on se base généralement sur des documents permettant d'évaluer le statut vaccinal.

Échec de la vaccination: personne ne présentant aucune réponse immunitaire mesurable à l'administration d'un produit actif et adéquat (**échec primaire**) ou tombant malade bien qu'elle ait présenté après la vaccina-

tion une réponse immunitaire initiale adéquate (**échec secondaire**).

Effet indésirable des vaccinations (EIV): tout phénomène clinique se manifestant après l'administration d'un vaccin, que ce soit par hasard ou parce qu'il possède un lien causal avec la vaccination. La **causalité** est la probabilité du lien entre un produit et un EIV. L'OMS a cité cinq critères permettant d'évaluer la causalité [243] (voir Annexe).

Evidence: base scientifique existante. Elle dépend principalement du type, de la qualité, de l'étendue et du nombre d'études réalisées et publiées.

Médicament: selon la loi sur les produits thérapeutiques (art. 4), produit d'origine chimique ou biologique (y compris le sang et les produits sanguins), destiné à agir médicalement sur l'organisme humain ou animal, ou présenté comme tel. Les **produits immunobiologiques** sont soit des antigènes utilisés pour une immunisation active, soit des anticorps employés pour une immunisation passive.

Recommandation: aide à la décision [242]. Elle rassemble, pour les questions fréquentes ou importantes, l'évidence existante. Un médecin peut ne pas suivre une recommandation dans des circonstances inhabituelles ou fondées.

Réponse immunitaire: toute réaction de l'organisme à la pénétration d'un agent pathogène dans une cellule ou un tissu. Elle comprend la production d'**anticorps** (immunoglobulines) et l'activation, la multiplication, le déplacement et l'excrétion de **cellules** du système immunitaire, notamment les cellules mémoire (lymphocytes T) et les lymphocytes B producteurs d'anticorps.

Sérologie: science de la détermination du taux des anticorps dans le sérum sanguin.

L'**immunologie** est la science des réactions aux protéines étrangères et aux protéines propres à l'organisme.

Vaccin: produit immunobiologique qui exerce un effet direct sur le système immunitaire. Les vaccins contiennent comme substances actives des agents pathogènes entiers soit affaiblis (= **atténués**) mais vivants, soit tués (= **inactivés**), des particules provenant d'agents pathogènes (vaccins fragmentés) ou des antigènes (vaccins sous-unités). Les **anatoxines** sont des toxines dénaturées. Les vaccins conjugués sont des vaccins dont les antigènes (en général faibles) sont liés chimiquement à une protéine support (qui stimulent généralement les lymphocytes T). Les vaccins **recombinés** sont produits dans de la levure ou des cellules de mammifères par une technique de manipulation génétique. Selon le degré de purification, le pourcentage de protéines étrangères indésirables est minime, voire insignifiant. Les produits du commerce contiennent toujours, outre les substances actives, des **adjuvants**, ou des conservateurs.

Vacciner (= immuniser): administrer des vaccins à des personnes. L'immunisation **active** provoque chez le vacciné une réponse immunitaire propre. Cette réponse n'apparaît qu'au bout d'un certain temps, mais la protection est durable. L'immunisation **passive** (= immunité conférée) est la transmission d'anticorps provenant d'un donneur à une personne receveuse; elle se produit sans réaction propre de l'organisme. La protection est directe, mais de courte durée. Après une première vaccination active (**primovaccination**), une protection durable (mémoire immunologique) se met en place. Les **rappels** provoquent une élévation rapide du taux d'anticorps par activation de la mémoire immunologique. Les **vaccinations de routine** sont des vaccinations qui sont recommandées de manière générale. Il s'agit d'un ensemble de vaccins soigneusement sélectionnés en fonction de différents critères, tels que l'évidence, la santé publique et le caractère économique. Les **vaccinations sur indication** sont destinées à des groupes à risques élevés, tels que le personnel soignant et les voyageurs.

Annexe 2: Directives et recommandations (précédemment Suppléments sur les vaccinations)

Recommandations de vaccinations	Etat	date d'introduction du vaccin
Coqueluche	1996	env.1940
Diphtérie, tétanos	–	env.1930
Grippe	2000	1969
Haemophilus influenzae type b	1991	1990
Hépatite A	1992	1992
Hépatite B	1997	1981
Immunisation* postexpositionnelle passive		
Plan de vaccination	2001	
Poliomyélite	1990	IPV 1957, OPV 1962
Rage	1994*	1969
Rougeole, oreillons, rubéole	2003	1969
Voyages à l'étranger	2000	

* Version révisée prévue pour 2003

Annexe 3: Contribution sur le thème des vaccinations dans le bulletin de l'OFSP

Vaccinations en général

Maladies infectieuses en Suisse 2001. Bull OFSP **2002** Suppl: 1–52.
 Liste des produits immunobiologiques enregistrés. Bull OFSP 2001; n° 50: 980–3.
 Vaccins nécessitant une chaîne du froid. Bull OFSP **2001**; n° 25: 457.
 Notification des effets indésirables des médicaments. Bull OFSP **2001**; n° 20: 388–391.
 Vaccination des écoliers contre la rougeole, les oreillons et la rubéole en Suisse, 1991–1998. Bull OFSP **2001**; n° 4: 65–67.
 Vaccinations des adultes en Suisse: l'opinion des médecins de premier recours. Bull OFSP **2000**; n° 11: 220–5.
 Rétrovirus aviaires endogènes déficients dans les vaccins à virus vivants produits sur des œufs de poule. Bull OFSP **1999**; n° 33: 620–1.
 Enquête représentative sur la vaccination en Suisse 1998. Bull OFSP **1999**; n° 20: 356–61.
 Complications des vaccinations. Déclaration des symptômes associés dans le temps aux vaccinations. Bull OFSP **1993**; n° 13: 236–43.

DTP

Cas cliniques de coqueluche déclarée et recherche de Bordetella pertussis dans les frottis nasopharyngés par la méthode de PCR. Juillet 1991–août 2001. Bull OFSP **2001**; n° 45: 855.

Tétanos – commentaire. Bull OFSP **2000**; n° 2: 35.
 Diphtérie. Bull OFSP **1995**; n° 22: 3–5.
 Diphtérie: Manifestations spéciales. Bull OFSP **1995**; n° 42: 4–5.

Hib

Infections à H. influenzae en Suisse. Bull OFSP **1990**; n° 39: 632–6.

Polio

SPSU – Rapport annuel 2000 – paralysies flasques aiguës. Bull OFSP **2001**; n° 36: 660–5.
 Laboratoire de référence suisse pour la poliomyélite. Bull OFSP **2000**; n° 14: 271.
 Eradication de la poliomyélite au plan mondial: la Suisse est-elle aussi exempte de nouveaux cas de polio? Bull OFSP **2000**; n° 14: 268–70.
 Nouvelles recommandations pour la vaccination contre la poliomyélite. Bull OFSP **1999**; n° 43: 809–11.
 Recommandations pour la vaccination contre la poliomyélite: prise de position actuelle. Bull OFSP **1999**; n° 7: 137–8.

ROR

L'Office fédéral de la santé publique recommande de ne plus utiliser de vaccins contenant la souche Rubini en raison de la faible protection qu'elle confère. Bull OFSP **2002**; n° 16: 300–2.
 Déclarations Sentinella: la rubéole, juin 1986–août 2001. Bull OFSP **2001**; n° 41: 780.

Déclarations Sentinella: la rougeole, juin 1986–juillet 2001. Bull OFSP **2001**; n° 36: 668.
 SPSU – Rapport annuel 2000 – Rubéole congénitale. Bull OFSP **2001**; n° 36: 660–5.
 Déclarations Sentinella: les oreillons, juin 1986–mai 2001. Bull OFSP **2001**; n° 27: 485.
 Epidémie d'oreillons en Suisse – rectification de l'OFSP. Bull OFSP **2001**; n° 9: 190.
 Les oreillons. Bull OFSP 2001; n° 8: 173.
 Nouvelle recrudescence des oreillons en Suisse. Bull OFSP 2000; n° 1: 4–7.
 Epidémie de rougeole dans les écoles de recrues. Bull OFSP **1999**; n° 4: 65–7. 18

HB

Vaccination contre l'hépatite B. Bull OFSP **2000**; n° 44: 852.
 Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques. Bull BAG **1999**; n° 45: 844–46.
 Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques. Bull OFSP **1998**; n° 27: 6–7.
 Recommandations pour la vaccination contre l'hépatite B. Bull OFSP **1998**; n° 36: 4–5.
 Vaccination généralisée contre l'hépatite B des adolescents de 11 à 15 ans. Bull OFSP **1998**; n° 5: 4–5.
 Evaluation économique de différentes stratégies de vaccination contre l'hépatite B en Suisse. Bull OFSP **1998**; n° 4: 3–6.

Une injection de rappel est-elle encore indiquée? Bull OFSP **1995**; n° 20: 12–16, 21.

Hépatite A

Vaccin combiné contre l'hépatite A et l'hépatite B: recommandations. Bull OFSP **1997**; n° 3: 5–6.

Grippe

L'influenza en Suisse. Bull OFSP **2001**; n° 46: 869–74.

La campagne nationale de prévention de la grippe. Bull OFSP **2001**; n° 45: 848–8.

Recommandations de vaccination antigrippale 2001/2001. Bull OFSP **2001**; n° 40: 751–3.

Méningocoques

Prévention des maladies invasives à méningocoques. Bull OFSP **2001**; n° 46: 893–901.

Vaccination contre le méningocoque du groupe C. Bull OFSP **2001**; n° 37: 676–7. Analyse de série temporelle des maladies méningococciques invasives en Suisse, 1995 à 2001. Bull OFSP **2001**; n° 18: 359–60.

Faut-il vacciner contre les maladies à méningocoques? Bull OFSP **2001**; n° 16: 312.

Epi-notice: méningocoques du groupe C en Gruyère, novembre 2000 à janvier 2001. Bull OFSP **2001**; n° 7: 162.

Maladies invasives à méningocoques

en Suisse. Tendances 1998–2000. Bull OFSP **2001**; n° 7: 156–61.

Pneumocoques

Vaccination contre les pneumocoques chez les enfants de moins de 5 ans. Bull OFSP **2001**; n° 29: 516–22.

Surveillance épidémiologique des infections invasives à *Streptococcus pneumoniae* en 2000. Bull OFSP **2001**; n° 24: 436–8.

Recommandations pour la vaccination antipneumococcique avec le vaccin polysidique 23-valent. Bull OFSP **2000**; n° 42: 824–5. Infections à pneumocoques invasifs en Suisse. OFSP **2000**; n° 20: 381–5.

Annexe 4: Évidence et poids d'une recommandation

Evidence

Cinq niveaux de preuve, d'après [242].

I Etudes randomisées contrôlées de forte puissance, ou bien méta-analyses. Le risque de faux positifs ou de faux négatifs est minime.

II Etudes randomisées contrôlées de faible puissance. Le risque de résultats erronés est important.

III Etudes non randomisées: séries de cas, études de cohorte, études cas témoins ou études transversales.

IV Avis de comités d'experts reconnus publiés dans des guides de pratique ou des conférences de consensus.

V Avis ou expérience d'auteurs de guides de pratique.

Pondérations

Cinq pondérations concernant une recommandation, d'après [244].

A Il y a de très bonnes raisons pour

B Il y a de bonnes raisons pour

C Il y a des raisons pour

D Il y a de bonnes raisons contre

E Il y a de très bonnes raisons contre

Annexe 5: Causalité des effets indésirables des vaccinations

Les manifestations survenant à la suite d'une vaccination n'ont pas nécessairement de lien de causalité avec celle-ci; elles peuvent n'être que coïncidences.

Cinq critères permettent d'évaluer la causalité d'après [243]:

- la cohérence: reproductibilité par différents observateurs et en différents lieux;
- la force: importance épidémiologique et, si possible, existence d'une relation dose-effet;
- la spécificité: survenue seulement

en rapport avec l'un des produits impliqués;

- le lien temporel entre exposition et maladie;

- la plausibilité biologique: explication possible par la biologie cellulaire, l'expérimentation animale ou autre.

Annexe 6: Adresses

Infovac

Soutenu par la Société Suisse de Pédiatrie et l'OFSP. Des pédiatres experts en matière de vaccinations répondent en 24–48h aux questions des médecins.

Abonnement annuel (25.–) comprenant un bulletin mensuel d'information.
e-mail: infovac@medecine.unige.ch
fax 022 379 58 01; www.infovac.ch

Déclaration des effets indésirables des vaccinations (EIV)

Bâle

Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital cantonal et cliniques universitaires, Petersgraben 4, 4031 Bâle, Tél. 061 265 88 68/62, fax 061 265 88 64, e-mail: vigilance@uhbs.ch

Berne

Institut de pharmacologie clinique, Université de Berne, Murtenstrasse

35, 3010 Berne, Tél. 031 632 31 91, fax 031 632 49 97,

e-mail: vigilance@ikp.unibe.ch

Pour les déclarations urgentes: Centre de pharmacovigilance Swissmedic, Erlachstrasse 8, 3000 Berne 9, Tél. 031 322 03 52, fax 031 322 04 18, e-mail: vigilance@swissmedic.ch

Genève

Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital Cantonal Universitaire, 1211 Genève 14, Tél. 022 382 99 32/36, fax 022 382 99 40, e-mail: medvig@hcuge.ch

Lausanne

Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital de Beaumont, 6^{ème} étage, 1011 Lausanne CHUV, Tél. 021 314 41 89, fax 021 314 42 66, e-mail: vigil@chuvhospvd.ch

Lugano

Centro regionale di farmacovigilanza, Ospedale regionale Lugano, sede civico, via Tesserete 46, 6903 Lugano,

Tel. 091 811 60 46, Fax 091 811 60 45, e-mail: farmacovigilanza@blue-win.ch

Zurich

Division de pharmacologie et toxicologie cliniques, Hôpital universitaire, 8091 Zurich, Tél. 01 255 27 70, fax 01 255 44 11, e-mail: medi.info@dim.usz.ch, ou bien: Service d'information sur les médicaments/pharmacovigilance, Centre suisse d'information toxicologique, Freiestr. 16, case postale, 8028 Zurich, Tél. 01 634 10 36, fax 01 252 88 33, e-mail: medi.info@dim.usz.ch

Références

1. World Health Organization. Une pléthore de vaccins haute technologie – génétiques, comestibles, en sucre vitreux et autres. CVI Forum 1999; Juli: 5–24.
2. Zimmermann HP, Pfiffner D, Bourquin C, Matter H. Epidémiologie des maladies évitables par la vaccination. Rev Méd Suisse Romande 1998; 118: 301–8.
3. Anderson RM. The concept of herd immunity and the design of community-based immunization programmes. Vaccine 1992; 10: 928–35.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Laboratory surveillance for wild poliovirus and vaccine-derived poliovirus, 2000–2001. Morbidity Mortality Weekly Report 2002; 51:369–71.
5. Heininger U. Pertussis: an old disease that is still with us. Current Opinion in Infectious Diseases 2001; 14: 329–35.
6. Decker MD, Edwards KM. Acellular pertussis vaccines. Pediatric Clinics of North America 2000; 47: 309–55.
7. Weigl JA, Bock HL, Clemens R, et al. Safety and efficacy of acellular pertussis vaccines: the Mainz study and other recent studies. Ann Acad Med Singapore 1997; 26: 320–5.
8. Black SB, Shinefield HR, Bergen R, et al. Safety and immunogenicity of Chiron/Biocrine recombinant acellular pertussis-diphtheria-tetanus vaccine in infants and toddlers. Pediatr Infect Dis J 1997; 16: 53–8.
9. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC, et al. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse reactions. Pediatrics 1995; 96: 557–66.
10. Turnbull FM, Heath TC, Jalaludin BB, Burgess MA, Ramalho AC. A randomized trial of two acellular pertussis vaccines (dTp_a and p_a) and a licensed diphtheria-tetanus vaccine (Td) in adults. Vaccine 2001; 19: 628–36.
11. Van der Wielen M, Van Damme P, Joossens E, Francois G, Meurice F, Ramalho A. A randomised controlled trial with a diphtheria-tetanus-acellular pertussis (dTp_a) vaccine in adults. Vaccine 2000; 18: 2075–82.
12. Siegrist CA. Polémiques de sécurité vaccinales : fin d'une histoire, ou histoire sans fin? Médecine et Hygiène 2002; 60: 400–2.
13. Scheifele DW, Halperin SA, Ferguson AC. Assessment of injection site reactions to an acellular pertussis-based combination vaccine, including novel use of skin tests with vaccine antigens. Vaccine 2001; 19: 4720–6.
14. Frost L, Johansen P, Pedersen S, Veien N, Ostergaard PA et al. Persistent subcutaneous nodules in children hypersensitized with aluminium-containing allergen extracts. Allergy 1985; 40: 368.
15. Butler NR, Voyce MA, Burland WL, Hilton ML. Advantages of aluminium hydroxide adsorbed combined diphtheria, tetanus and pertussis vaccines for the immunization of infants. BMJ 1969; 1: 663–6.
16. Cogné M, Ballet JJ, Schmitt C, Bizzini B. Total and IgE antibody levels following booster immunization with aluminium adsorbed and non-adsorbed tetanus toxoid in humans. Ann Allergy 1986; 54: 148–51.
17. Matsuhata T, Ikegami H. Elevation of levels of IgE antibody to tetanus toxin

- in individuals vaccinated with diphtheria-pertussis-tetanus vaccine. *J Infect Dis* 1982; 146: 290.
18. Committee on nutrition. Aluminum toxicity in infants and children. *Pediatrics* 1986; 78: 1150-4.
 19. Bigam M, Copes R, Srouf L. Exposure to thimerosal in vaccines used in Canadian infant immunization programs, with respect to risk of neurodevelopmental disorders. *Canada Communicable Disease Report* 2002; 28 : 69-80.
 20. Ball LK, Ball R, Pratt RD. An assessment of thiomersal use in childhood vaccines. *Pediatrics* 2001; 107: 1147-54.
 21. Pichichero ME, Cernichiaro E, Lopreiato J, Treanor J. Mercury concentrations and metabolism in infants receiving vaccines containing thiomersal: a descriptive study. *Lancet* 2002; 30; 360: 1737-41
 22. Centers for Disease Control and Prevention. Summary of the joint statement on thimerosal in vaccines. *Morbidity Mortality Weekly Report* 2000; 49: 622, 631.
 23. Centers for Disease Control and Prevention. Recommendations regarding the use of vaccines that contain thimerosal as a preservative. *Morbidity Mortality Weekly Report* 1999; 48: 996-8, 1007.
 24. Nakayama T, Aizawa C, Kuno-Sakai H. A clinical analysis of gelatin allergy and determination of its causal relationship to the previous administration of gelatin-containing acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 321-5.
 25. Strickler HD, Rosenberg PS, Devesa SS, Hertel J, Fraumeni Jr JF, et al. e. Contamination of poliovirus vaccines with simian virus 40 (1955-1963) and subsequent cancer rates. *JAMA* 1998; 279: 292-5.
 26. Office fédéral de la santé publique. Rétrovirus endogènes aviaires défectueux dans les vaccins vivants produits sur cellules de poulet. *Bull OFSP* 1999; No. 33: 620-1.
 27. Hussain AI, Shanmugam V, Switzer WM, et al. Lack of evidence of endogenous avian leukosis virus and endogenous avian retrovirus transmission to measles, mumps and rubella vaccine recipients. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 66-72.
 28. Weiss RA. Adventitious viral genomes in vaccines but not in vaccinees. *Emerg Infect Dis* 2001; 7: 153-4.
 29. Minor PD, Will RG, Salisbury D. Vaccines and variant CJD. *Vaccine* 2001; 19: 409-10.
 30. Centers for Disease Control and Prevention. Public health service recommendations for the use of vaccines manufactured with bovine-derived materials. *Morbidity Mortality Weekly Report* 2000; 49: 1137-8.
 31. Halsey NA. Combination vaccines: defining and addressing current safety concerns. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 4): S312-8.
 32. Centers for Disease Control and Prevention. General recommendations on immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 2002; 51 (RR-2): 1-35.
 33. Daum RS, Zenko CE, Given GZ, Ballanco GA, Parikh H, et al. e. Magnitude of interference after diphtheria-tetanus toxoids-acellular pertussis/Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus vaccination is related to the number of doses administered. *J Infect Dis* 2001; 184: 1293-9.
 34. Decker MD. Principles of pediatric combination vaccines and practical issues related to use in clinical practice. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: S10-8.
 35. Knutsson N, Trollfors B, Taranger J, et al. Immunogenicity and reactogenicity of diphtheria, tetanus and pertussis toxoids combined with inactivated polio vaccine, when administered concomitantly with or as a diluent for a Hib conjugate vaccine. *Vaccine* 2001; 19: 4396-403.
 36. Halperin SA, Smith B, Russell M, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine* 2000; 18: 1312-9.
 37. Weniger BG. Combination vaccines for childhood immunization. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), the American Academy of Pediatrics (AAP), and the American Academy of Family Physicians (AAFP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1999; 48 (suppl RR-5): 1-15.
 38. Lagos R, Kotloff K, Hoffenbach A, San Martin O, Abrego P, et al. e. Clinical acceptability and immunogenicity of a pentavalent parenteral combination vaccine containing diphtheria, tetanus, acellular pertussis, inactivated polio-myelitis and Haemophilus influenzae type b conjugate antigens in two-, four- and six-month-old Chilean infants. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17 : 294-304.
 39. Vaudaux B. Vaccins combinés et combinaisons vaccinales. *Rev Med Suisse Romande* 1998; 118 : 377-93.
 40. Pichichero ME, Passador S. Administration of combined diphtheria and tetanus toxoids and pertussis vaccine, hepatitis B vaccine, and Haemophilus influenzae type b (Hib) vaccine to infants and response to a booster dose of Hib conjugate vaccine. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1378-84.
 41. Zepp F, Schmitt HJ, Kaufhold A, et al. Evidence for induction of polysaccharide specific B-cell-memory in the 1st year of life: plain Haemophilus influenzae type b-PRP (Hib) boosters children primed with a tetanus-conjugate Hib-DTP_a-HBV combined vaccine. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 18-24.
 42. Miller MA, Meschievitz CK, Ballanco GA, Daum RS. Safety and immunogenicity of PRP-T combined with DTP: excretion of capsular polysaccharide and antibody response in the immediate post-vaccination period. *Pediatrics* 1995; 95: 522-7.
 43. Kaplan SL, Lauer BA, Ward MA, et al. Immunogenicity and safety of Haemophilus influenzae type b-tetanus protein conjugate vaccine alone or mixed with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in infants. *J Pediatr* 1994; 124: 323-7.
 44. Avendano A, Ferreccio C, Lagos R, et al. Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine does not depress serologic responses to diphtheria, tetanus or pertussis antigens when co-administered in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine at two, four and six months of age. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12: 638-43.
 45. Paradiso PR, Hogerman DA, Madore DV, et al. Safety and immunogenicity of a combined diphtheria, tetanus, pertussis and Haemophilus influenzae type b vaccine in young infants. *Pediatrics* 1993; 92: 827-32.
 46. Giammanco G, Li Volti S, Mauro L, et al. Immune response to simultaneous administration of a recombinant DNA hepatitis B vaccine and multiple compulsory vaccines in infancy. *Vaccine* 1991; 9: 747-50.
 47. Waternberg N, Dagan R, Arbelli Y, et al. Safety and immunogenicity of Haemophilus type b-tetanus protein conjugate vaccine, mixed in the same syringe with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10 : 758-63.
 48. Dashefsky B, Wald E, Guerra N, Byers C. Safety, tolerability, and immunogenicity of concurrent administration of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine (meningococcal protein conjugate) with either measles-mumps-rubella vaccine or diphtheria-tetanus-pertussis and oral poliovirus vaccines in 14- to 23-month-old infants. *Pediatrics* 1990; 85 : 682-9.

49. Deforest A, Long SS, Lischner HW, et al. Simultaneous administration of measles-mumps-rubella vaccine with booster doses of diphtheria-tetanus-pertussis and poliovirus vaccines. *Pediatrics* 1988; 81: 237-46.
50. Halsey NA. Safety of combination vaccines: perception versus reality. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (Suppl): S40-4.
51. Lee CY, Thippawong J, Huang LM, et al. An evaluation of the safety and immunogenicity of a five-component acellular pertussis, diphtheria, and tetanus toxoid vaccine (DTaP) when combined with a Haemophilus influenzae type b-tetanus toxoid conjugate vaccine (PRP-T) in Taiwanese infants. *Pediatrics* 1999; 103: 25-30.
52. Eskola J, Ölander RM, Hovi T, Litmanen L, Peltola S, al. e. Randomised trial of the effect of co-administration with acellular pertussis DTP vaccine on immunogenicity of Haemophilus influenzae type b conjugate vaccine. *Lancet* 1996; 348: 1688-92.
53. Clemens JD, Ferreccio C, Levine MM, et al. Impact of Haemophilus influenzae type b polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine on responses to concurrently administered diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA* 1992; 267: 673-8.
54. Kovel A, Wald ER, Guerra N, Serdy C, Meschievitz CK, al. e. Safety and immunogenicity of acellular diphtheria-tetanus-pertussis and Haemophilus conjugate vaccines given in combination or at separate injection sites. *J Pediatr* 1992; 120: 84-7.
55. Dagan R, Eskola J, Leclerc C, Leroy O. Reduced response to multiple vaccines sharing common protein epitopes that are administered simultaneously to infants. *Infect Immun* 1998; 66: 2093-8.
56. Offit PA, Quarles J, Gerber MA, et al. Addressing parents' concerns: do multiple vaccines overwhelm or weaken the infant's immune system? *Pediatrics* 2002; 109: 124-9.
57. Grasso M, Ripabelli G, Sammarco ML, Manfredi Selvaggi TM, Quaranta A. Vaccine storage in the community: a study in central Italy. *Bull World Health Organ* 1999; 77: 352-5.
58. Jeremijenko A, Kelly H, Sibthorpe B, Attewell R. Improving vaccine storage in general practice refrigerators. *BMJ* 1996; 312: 1651-2.
59. Haworth EA, Booy R, Stirzaker L, Wilkes S, Battersby A. Is the cold chain for vaccines maintained in general practice? *BMJ* 1993; 307: 242-4.
60. Bishai DM, Bhatt S, Miller LT, Hayden GF. Vaccine storage practices in pediatric offices. *Pediatrics* 1992; 89: 193-6.
61. Jefferson T, Demicheli V, Pratt M. Evidence-based vaccinology: the work of the Cochrane Vaccines Field. *J Epidemiol Community Health* 1998; 52: 207-8.
62. Plotkin SA, Orenstein WA. *Vaccines*. Philadelphia, PA, USA: W.B. Saunders company, 1999.
63. Gardner P. Issues related to the decennial tetanus-diphtheria toxoid booster recommendations in adults. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 143-53, ix-x.
64. Koenig MA, Roy NC, McElrath T, Shahidullah M, Wojtyniak B. Duration of protective immunity conferred by maternal tetanus toxoid immunization: further evidence from Matlab, Bangladesh. *Am J Public Health* 1998; 88: 903-7.
65. Heininger U, Cherry JD, Stehr K, Schmitt-Grohé S, Überall M, al. e. Comparative efficacy of the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine and Lederle whole-cell component DTP vaccine in German children after household exposure. *Pediatrics* 1998; 102: 546-53.
66. Onorato IM, Wassilak SG, Meade B. Efficacy of whole-cell pertussis vaccine in preschool children in the United States. *JAMA* 1992; 267: 2745-49.
67. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 year community study. *BMJ (Clin Res Ed)* 1988; 296: 612-4.
68. Guris D, Strebel PM, Tachdjian R, Bardenheier B, Wharton M, al. e. Effectiveness of the pertussis vaccination program as determined by use of the screening method: United States, 1992-1994. *J Infect Dis* 1997; 176: 456-63.
69. Mulholland K, Hilton S, Adegbola R, Usen S, Oparaugo A, al. e. Randomised trial of Haemophilus influenzae type-b tetanus protein conjugate for prevention of pneumonia and meningitis in Gambian infants. *Lancet* 1997; 349: 1191-97.
70. Eskola J, Kayhty H, Takala AK, Peltola H, Ronnberg PR, al. e. A randomized, prospective field trial of a conjugate vaccine in the protection of infants and young children against invasive Haemophilus influenzae type b disease. *N Engl J Med* 1990; 323: 1381-87.
71. Bottiger M. Polio immunity to killed vaccine: an 18-year follow-up. *Vaccine* 1990; 8: 443-5.
72. McBean AM, Thomas ML, Albrecht P, Cuthie JC, Bernier R. Serologic response to oral polio vaccine and enhanced-potency inactivated polio vaccines. *Am J Epidemiol* 1988; 128: 615-28.
73. Office fédéral de la santé publique. Prévention de la rougeole, des oreillons et de la rubéole. Directives et recommandations (précédemment Supplément XII). Office fédéral de la santé publique, Berne 2003;
74. Koff RS. Hepatitis vaccines. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 83-95.
75. Williams JL, Christensen CJ, McMahon BJ, Bulkow LR, Cagle HH, al. e. Evaluation of the response to a booster dose of hepatitis B vaccine in previously immunized health care workers. *Vaccine* 2001; 19: 4081-5.
76. Andre FE. Overview of a 5-year clinical experience with a yeast-derived hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1990; 8 Suppl: S74-8; discussion S79-80.
77. Edmunds WJ, Pebody RG, Aggerback H, et al. The sero-epidemiology of diphtheria in Western Europe. ESEN Project. *European Sero-Epidemiology Network. Epidemiol Infect* 2000; 125: 113-25.
78. Prospero E, Raffo M, Bagnoli M, Appignanesi R, D'Errico MM. Diphtheria: epidemiological update and review of prevention and control strategies. *Eur J Epidemiol* 1997; 13: 527-34.
79. Miller LE, Older JJ, Drake J, Zimmerman S. Diphtheria immunization. *Am J Dis Child* 1972; 123: 197-9.
80. Vinson DR. Immunisation does not rule out tetanus. *BMJ* 2000; 320: 383.
81. Shimon Z, Dobrousin A, Cohen J, Pitlik S. Tetanus in an immunised patient. *BMJ* 1999; 319: 1049.
82. Bowie C. Tetanus toxoid for adults - too much of a good thing. *Lancet* 1996; 348: 1185-6.
83. Wirz M, Gentili G, Rosmini F, et al. Prevalence of hyperimmunization against tetanus in a national sample of 18-26 year old immune subjects in Italy. *Vaccine* 1987; 5: 211-4.
84. Simonsen O, Badsberg JH, Kjeldsen K, Moller-Madsen B, Heron I. The fall-off in serum concentration of tetanus antitoxin after primary and booster vaccination. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* 1986; 94: 77-82.
85. Placebo-controlled trial of two acellular pertussis vaccines in Sweden - protective efficacy and adverse events. Ad Hoc Group for the Study of Pertussis Vaccines. *Lancet* 1988; i: 955-60.
86. Taranger J, Trollfors B, Lagergard T, Sundh V, Bryla DA, al. e. Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis* 2000; 181: 1010-3.
87. Olin P, Hallander HO, Gustafsson L, Reizenstein E, Storsaeter J. How to make sense of pertussis immunogenicity data. *Clin Infect Dis* 2001; 33 (Suppl 4): S288-91.
88. Srugo I, Benilevi D, Madeb R, et al. Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 526-9.

89. Capeding MR, Nohynek H, Pascual LG, et al. The immunogenicity of three Haemophilus influenzae type B conjugate vaccines after a primary vaccination series in Philippine infants. *Am J Trop Med Hyg* 1996; 55: 516–20.
90. Heath PT, Booy R, Azzopardi HJ, et al. Antibody concentration and clinical protection after Hib conjugate vaccination in the United Kingdom. *JAMA* 2000; 284: 2334–40.
91. Barbour ML. Conjugate vaccines and the carriage of Haemophilus influenzae type b. *Emerg Infect Dis* 1996; 2: 176–82.
92. Kayhty H, Peltola H, Karanko V, Makela PH. The protective level of serum antibodies to the capsular polysaccharide of Haemophilus influenzae type b. *J Infect Dis* 1983; 147: 1100.
93. Galil K, Singleton R, Levine OS, et al. Reemergence of invasive Haemophilus influenzae type b disease in a well-vaccinated population in remote Alaska. *J Infect Dis* 1999; 179: 101–6.
94. Takala AK, Eskola J, Leinonen M, Kayhty H, Nissinen A, et al. Reduction of oropharyngeal carriage of Haemophilus influenzae type b (Hib) in children immunized with an Hib conjugate vaccine. *J Infect Dis* 1991; 164: 982–86.
95. Modlin JF, Halsey NA, Thomas ML, Meschievitz CK, Patriarca PA. Humoral and mucosal immunity in infants induced by three sequential inactivated poliovirus vaccine-live attenuated oral poliovirus vaccine immunization schedules. *Baltimore area polio vaccine study group. J Infect Dis* 1997; 175 (suppl 1): S228–34.
96. Faden H, Modlin JF, Thoms ML, McBean AM, Ferdon MB, et al. Comparative evaluation of immunization with live attenuated and enhanced-potency inactivated trivalent poliovirus vaccines in childhood: systemic and local immune responses. *J Infect Dis* 1990; 162: 1291–7.
97. Bottiger M. A study of the sero-immunity that has protected the Swedish population against poliomyelitis for 25 years. *Scand J Infect Dis* 1987; 19: 595–601.
98. Oostvogel PM, Rumke HC, Conyn-Van Spaendonck MA, vander Avoort HG, Leeuwenburg J, van Loon AM. Poliovirus circulation among schoolchildren during the early phase of the 1992–1993 poliomyelitis outbreak in The Netherlands. *J Infect Dis* 2001; 184: 1451–5.
99. Onorato IM, Modlin JF, McBean AM, Thoms ML, Losonsky GA, Bernier RH. Mucosal immunity induced by enhanced-potency inactivated and oral polio vaccines. *J Infect Dis* 1991; 163: 1–6.
100. Hovi T, Cantell K, Huovilainen A, et al. Outbreak of paralytic poliomyelitis in Finland: widespread circulation of antigenically altered poliovirus type 3 in a vaccinated population. *Lancet* 1986; i: 1427–32.
101. Lee MS, Nokes DJ, Hsu HM, Lu CF. Protective titres of measles neutralising antibody. *J Med Virol* 2000; 62: 511–7.
102. Davidkin I, Peltola H, Leinikki P, Valle M. Duration of rubella immunity induced by two-dose measles, mumps and rubella (MMR) vaccination. A 15-year follow-up in Finland. *Vaccine* 2000; 18: 3106–3112.
103. Groupe suisse d'experts pour l'hépatite virale (SEVHEP). Vaccination contre l'hépatite B: une injection de rappel est-elle encore indiquée? *Bulletin de l'Office fédéral de la santé publique* 1995; No. 20: 12–16, 21.
104. Alimonos K, Nafziger AN, Murray J, Bertino Jr JS. Prediction of response to hepatitis B vaccine in health care workers: whose titers of antibody to hepatitis B surface antigen should be determined after a three-dose series, and what are the implications in terms of cost-effectiveness? *Clin Infect Dis* 1998; 26: 566–71.
105. Hadler SC, Francis DP, Maynard JE, et al. Long-term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. *N Engl J Med* 1986; 315: 209–14.
106. European consensus group on hepatitis B immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet* 2000; 355: 561–6.
107. Shaw FE, Jr., Guess HA, Roets JM, et al. Effect of anatomic injection site, age and smoking on the immune response to hepatitis B vaccination. *Vaccine* 1989; 7: 425–30.
108. Ordonnance du 17 octobre 2001 sur les médicaments (Ordonnance sur les médicaments, O Méd). RS 812. 212. 21, 2001: 1–16.
109. Ordonnance sur la déclaration des maladies transmissibles de l'homme (Ordonnance sur la déclaration). 818. 141. 1, 1999: 1–8.
110. American Academy of Pediatrics. 2000 Red Book. Elk Grove Village, IL 60009–0927: American Academy of Pediatrics, 2000.
111. Niu MT, Rhodes P, Salive M, et al. Comparative safety of two recombinant hepatitis B vaccines in children: data from the Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) and Vaccine Safety Datalink (VSD). *J Clin Epidemiol* 1998; 51: 503–10.
112. Chen RT, Glasser JW, Rhodes PH, et al. Vaccine Safety Datalink project: a new tool for improving vaccine safety monitoring in the United States. The Vaccine Safety Datalink Team. *Pediatrics* 1997; 99: 765–73.
113. De Serres G, Duval B, Boulianne N, et al. Importance of attributable risk in monitoring adverse events after immunization: hepatitis B vaccination in children. *Am J Public Health* 2001; 91: 313–5.
114. Confavreux C, Suissa S, Saddier P, Bourdès V, Vukusic S, et al. e.Vaccinations and the risk of relapse in multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 319–26.
115. Singleton JA, Lloyd JC, Mootrey GT, Salive ME, Chen RT. An overview of the vaccine adverse event reporting system (VAERS) as a surveillance system. *VAERS Working Group. Vaccine* 1999; 17: 2908–17.
116. Morales-Olivas FJ, Martinez-Mir I, Ferrer JM, Rubio E, Palop V. Adverse drug reactions in children reported by means of the yellow card in Spain. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 1076–80.
117. Wharton M, Bisgard KM, Murphy TV. Use of diphtheria toxoid–tetanus toxoid–acellular pertussis vaccine as a five-dose series. Supplemental recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 2000; 49 (Supplementum RR-13): 1–8.
118. Jacobs RL, Lowe RS, Lanier BQ. Adverse reactions to tetanustoxoid. *JAMA* 1982; 247: 40–2.
119. Bayas JM, Vilella A, Bertran MJ, et al. Immunogenicity and reactogenicity of the adult tetanus-diphtheria vaccine. How many doses are necessary? *Epidemiol Infect* 2001; 127: 451–60.
120. Pichichero ME, Edwards KM, Anderson EL, et al. Safety and immunogenicity of six acellular pertussis vaccines and one whole-cell pertussis vaccine given as a fifth dose in four- to six-year-old children. *Pediatrics* 2000; 105: e11.
121. Tozzi AE, Olin P. Common side effects in the Italian and Stockholm I trials. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 105–8.
122. Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Cotter B, et al. Reactogenicity and immunogenicity of adult versus paediatric diphtheria and tetanus booster dose at 6 years of age. *Vaccine* 2001; 20: 74–9.
123. Christie CDC, Garrison KM, Kiely L, Gupta RK, Heubi J, Marchant CD. A trial of acellular pertussis vaccine in hospital workers during the Cincinnati pertussis epidemic of 1993. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 997–1003.
124. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME, et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105: e12.
125. Schmitt HJ, Beutel K, Schuind A, et al. Reactogenicity and immunogenicity of a booster dose of a combined diphtheria, tetanus, and tricomponent

- acellular pertussis vaccine at four-teen to twenty-eight months of age. *J Pediatr* 1997; 130: 616–23.
126. Blennow M, Granstrom M. Adverse reactions and serologic response to a booster dose of acellular pertussis vaccine in children immunized with acellular or whole-cell vaccine as infants. *Pediatrics* 1989; 84: 62–7.
127. Froehlich H, Verma R. Arthus reaction to recombinant hepatitis B virus vaccine. *Clin Infect Dis* 2001; 15: 906–8.
128. Allerberger F. An outbreak of suppurative lymphadenitis connected with BCG vaccination in Austria, 1990/1991. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 469.
129. Niederman LG, Marcinak JF. Haemophilus influenzae type B abscess after diphtheria-tetanus toxoids- pertussis immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1990; 9: 597–8.
130. Church JA, Richards W. Recurrent abscess formation following DTP immunizations: association with hypersensitivity to tetanus toxoid. *Pediatrics* 1985; 75: 899–900.
131. Ciofi degli Atti ML, Olin P. Severe adverse events in the Italian and Stockholm I pertussis vaccine clinical trials. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 77–81.
132. Heininger U, Richter M. Rezidivierende hypoton-hyporesponsive Episoden nach DTaP-Hib-Impfung. *Kasuistik und Literaturübersicht. Monatsschr Kinderheilkd* 1998; 146: 972–5.
133. Barlow WE, Davis RL, Glasser JW, et al. The risk of seizures after receipt of whole-cell pertussis or measles, mumps, and rubella vaccine. *N Engl J Med* 2001; 345: 656–61.
134. Gale JL, Thapa PB, Wassilak SG, Bobo JK, Mendelman PM, Foy HM. Risk of serious acute neurological illness after immunization with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. A population-based case-control study. *JAMA* 1994; 271: 37–41.
135. Stratton KR, Johnson HC, Johnston RB. Adverse events associated with childhood vaccines other than pertussis and rubella. Summary of a report from the Institute of Medicine. *JAMA* 1994; 271: 1602–5.
136. Miller D, Madge N, Diamond J, Wadsworth J, Ross E. Pertussis immunisation and serious acute neurological illnesses in children. *BMJ* 1993; 307: 1171–6.
137. Howson CP, Fineberg HV. Adverse events following pertussis and rubella vaccines. Summary of a report of the Institute of Medicine. *JAMA* 1992; 267: 392–6.
138. Miller DC, Wadsworth MJ, Ross EM. Pertussis vaccine and severe acute neurological illnesses. Response to a recent review by members of the NCES team. *Vaccine* 1989; 7: 487–9.
139. Centers for Disease Control and Prevention. Update: vaccine side effects, adverse reactions, contraindications, and precautions. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1996; 45 (RR-12): 1–35.
140. Cherry JD. Pertussis: the trials and tribulations of old and new pertussis vaccines. *Vaccine* 1992; 10: 1033–8.
141. Griffith AH. Permanent brain damage and pertussis vaccination: is the end of the saga in sight? *Vaccine* 1989; 7: 199–210.
142. Fenichel GM. Assessment: neurologic risk of immunization. Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 1999; 52: 1546–52.
143. Shelley WB, Talanin N, Shelley ED. Polysorbate 80 hypersensitivity. *Lancet* 1995; 345: 1312–3. 144. Bastyr EJ. Latex allergen allergic reactions. *Diabetes Care* 1996; 19: 546.
144. Bastyr EJ. Latex allergen allergic reactions. *Diabetes Care* 1996; 19: 546.
145. MacCracken J, Stenger P, Jackson T. Latex allergy in diabetic patients: a call for latex-free insulin tops. *Diabetes Care* 1996; 19: 184.
146. Patja A, Paunio M, Kinnunen E, Junttila O, Hovi T, Peltola H. Risk of Guillain-Barré syndrome after measles-mumps-rubella vaccination. *J Pediatr* 2001; 138: 250–4.
147. Kinnunen E, Junttila O, Haukka J, Hovi T. Nationwide oral poliovirus vaccination campaign and the incidence of Guillain-Barré syndrome. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 69–73.
148. Tuttle J, Chen R, Rantala H, Cherry JD, Rhodes PH, et al. The risk of Guillain-Barré syndrome after tetanus-toxoid-containing vaccines in adults and children in the United States. *Am J Public Health* 1997; 87: 2045–8.
149. Office fédéral de la santé publique. Vaccination contre l'hépatite B et sclérose en plaques (SEP). *Bull OFSP* 1998; No. 27: 6–7.
150. Ascherio A, Zhang SM, Hernan MA, et al. Hepatitis B vaccination and the risk of multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2001; 344: 327–32.
151. Zipp F, Weil JG, Einhäupl KM. No increase in demyelinating diseases after hepatitis B vaccination. *Nature Medicine* 1999; 5: 964–5.
152. Marshall E. A shadow falls on hepatitis B vaccination effort. *Science* 1998; 281: 630–1.
153. Eaton L. New research on autism and measles «proves nothing». *BMJ* 2002; 324: 315.
154. Davis RL, Kramarz P, Bohlke K, et al. Measles-mumps-rubella and other measles-containing vaccines do not increase the risk for inflammatory bowel disease: a case-control study from the Vaccine Safety Datalink project. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001; 155: 354–9.
155. Taylor B, Miller E, Lingam R, Andrews N, Simmons A, et al. Measles, mumps, and rubella vaccination and bowel problems or developmental regression in children with autism: population study. *BMJ* 2002; 324: 393–6.
156. Farrington CP, Miller E, Taylor B. MMR and autism: further evidence against a causal association. *Vaccine* 2001; 19: 3632–5.
157. Halsey NA, Hyman SL. Measles-mumps-rubella vaccine and autistic spectrum disorder: report from the New Challenges in Childhood Immunizations Conference convened in Oak Brook, Illinois, June 12–13, 2000. *Pediatrics* 2001; 107: E84.
158. Kaye JA, del Mar Melero-Montes M, Jick H. Mumps, measles, and rubella vaccine and the incidence of autism recorded by general practitioners: a time trend analysis. *BMJ* 2001; 322: 460–3.
159. Taylor B, Miller E, Farrington CP, et al. Autism and measles, mumps, and rubella vaccine: no epidemiological evidence for a causal association. *Lancet* 1999; 353: 2026–9.
160. Kuehni CE, Brooke AM, Davis A, Silverman M. Vaccination as risk factors for wheezing disorders. *Lancet* 2001; 358: 1186.
161. Kramarz P, Destefano F, Gargiullo PM, et al. Does influenza vaccination prevent asthma exacerbations in children? *J Pediatr* 2001; 138: 306–10.
162. Nilsson L, Kjellman NI, Björkstén B. A randomized controlled trial of the effect of pertussis vaccines on atopic disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 734–8.
163. Park CL, Frank A. Does influenza vaccination exacerbate asthma? *Drug Saf* 1998; 19: 83–8.
164. Mühlemann K, Alexander ER, Weiss NS, Pepe M, Schopfer K. Risk factors for invasive Haemophilus influenzae disease among children 2–16 years of age in the vaccine era, Switzerland 1991–1993. The Swiss H. influenzae study group. *Int J Epidemiol* 1996; 25: 1280–5.
165. Gardner SG, Bingley PJ, Sawtell PA, Weeks S, Gale EA. Rising incidence of insulin dependent diabetes in children aged under 5 years in the Oxford region: time trend analysis. The Bart's-Oxford study group. *BMJ* 1997; 315: 713–7.
166. Dokheel TM. An epidemic of childhood diabetes in the United States? Evidence from Allegheny county, Penn-

- sylvania. Pittsgrugh diabetes epidemiology research group. *Diabetes Care* 1993; 16: 1606–11.
167. Benoist C, Mathis D. Autoimmunity provoked by infection: how good is the case for T cell epitope mimicry? *Nat Immunol* 2001; 2: 797–801.
168. Robles DT, Eisenbarth GS. Type 1A diabetes induced by infection and immunization. *J Autoimmun* 2001; 16: 355–62.
169. Infections and vaccinations as risk factors for childhood type I (insulin-dependent) diabetes mellitus: a multi-centre case-control investigation. EU-RODIAB Substudy 2 Study Group. *Diabetologia* 2000; 43: 47–53.
170. DeStefano F, Mullooly JP, Okoro CA, Chen RT, Marcy SM, al.e. Childhood vaccinations, vaccination timing, and risk of type 1 diabetes mellitus. *Pediatrics* 2001; 108: E112.
171. Karvonen M, Cepaitis Z, Tuomilehto J. Association between type 1 diabetes and *Haemophilus influenzae* type b vaccination: birth cohort study. *BMJ* 1999; 318: 1169–72.
172. Lindberg B, Ahlfors K, Carlsson A, Ericsson UB, Landin-Olsson M, al. e. Previous exposure to measles, mumps and rubella – but not vaccination during adolescence – correlates to the prevalence of pancreatic and thyroid autoantibodies. *Pediatrics* 1999; 104: E12.
173. Shoenfeld Y, Aron-Maor A. Vaccination and autoimmunity-‘vaccinosis’: a dangerous liaison? *J Autoimmun* 2000; 14: 1–10.
174. Older SA, Battafarano DF, Enzenauer RJ, Krieg AM. Can immunization precipitate connective tissue disease? Report of five cases of systemic lupus erythematosus and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1999; 29: 131–9.
175. Fleming PJ, Blair PS, Platt MW, Tripp J, Smith IJ, Golding J. The UK accelerated immunisation programme and sudden unexpected death in infancy: case-control study. *BMJ* 2001; 322: 822.
176. Campos J. *Haemophilus influenzae*: from the post-vaccination era to antibiotic resistance. *Clin Microbiol Infect* 2001; 7: 287–90.
177. Lipsitch M. Bacterial vaccines and serotype replacement: lessons from *Haemophilus influenzae* and prospects for *Streptococcus pneumoniae*. *Emerg Infect Dis* 1999; 5: 336–45.
178. Obaro SK, Adegbola RA, Banya WA, Greenwood BM. Carriage of pneumococci after pneumococcal vaccination. *Lancet* 1996; 348: 271–2.
179. van Boven M, de Melker HE, Schellekens JF, Kretzschmar MA. A model based evaluation of the 1996–7 pertussis epidemic in The Netherlands. *Epidemiol Infect* 2001; 127: 73–85.
180. de Melker HE, Conyn-van Spaendonck MA, Rumke HC, van Wijngaarden JK, Mooi FR, Schellekens JF. Pertussis in The Netherlands: an outbreak despite high levels of immunization with whole-cell vaccine. *Emerg Infect Dis* 1997; 3: 175–8.
181. Hausman SZ, Burris D. Use of pertussis toxin encoded by *ptx* genes from *Bordetella bronchiseptica* to model the effects of antigenic drift of pertussis toxin on antibody neutralization. *Infect Immun* 2000; 68: 3763–7.
182. Zuckerman AJ. Effect of hepatitis B virus mutants on efficacy of vaccination. *Lancet* 2000; 355: 1382–4.
183. Waters JA, Kennedy M, Voet P, al. e. Loss of the common «A» determinant of hepatitis B surface antigen by a vaccine-induced escape mutant. *J Clin Invest* 1992; 90.
184. Purcell RH. Hepatitis B virus mutants and efficacy of vaccination. *Lancet* 2000; 356: 769.
185. Ngui SL, Andrews NJ, Underhill GS, Heptonstall J, Teo CG. Failed postnatal immunoprophylaxis for hepatitis B: characteristics of maternal hepatitis B virus as risk factors. *Clin Infect Dis* 1998; 27: 100–6.
186. Bundesamt für Gesundheit. Hepatitis-B-Impfung. *Bull BAG* 2000; Nr.44: 852.
187. Feikema SM, Klevens RM, Washington ML, Barker L. Extrimmunization among US children. *JAMA* 2000; 283: 1311–7.
188. Peebles TC, Levine L, Eldred MC, Edsall G. Tetanus-toxoid emergency boosters: a reappraisal. *N Engl J Med* 1969; 280: 575–81.
189. Edsall G, Elliott MW, Peebles TC, Eldred MC. Excessive use of tetanus toxoid boosters. *JAMA* 1967; 202: 111–3.
190. Sormunen H, Stenvik M, Eskola J, Hovi T. Age- and dose-interval-dependent antibody responses to inactivated poliovirus vaccine. *J Med Virol* 2001; 63: 305–10.
191. De Serres G, Sciberras J, Naus M, Boulianne N, Duval B, Rochette L. Protection after two doses of measles vaccine is independent of interval between doses. *J Infect Dis* 1999; 180: 187–90.
192. Cohen-Abbo A, Culley BS, Reed GW, et al. Seroresponse to trivalent oral poliovirus vaccine as a function of dosage interval. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 100–6.
193. Wilkins J, Chan LS, Wehrle PF. Age and dose interval as factors in agglutinin formation to pertussis vaccine. *Vaccine* 1987; 5: 49–54.
194. Baraff LJ, Leake RD, Burstyn DG, et al. Immunologic response to early and routine DTP immunization in infants. *Pediatrics* 1984; 73: 37–42.
195. Laboratory Centre for Disease Control. *Canadian Immunization Guide*. Fifth Edition. Ottawa: Minister of Health, 1998.
196. Koblin BA, Townsend TR, Munoz A, Onorato I, Wilson M, Polk BF. Response of preterm infants to diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 704–11.
197. Lau YL, Tam AY, Ng KW, et al. Response of preterm infants to hepatitis B vaccine. *J Pediatr* 1992; 121: 962–5.
198. Groswasser J, Kahn A, Bouche B, Hanquinet S, Perlmutter N, Hessel L. Needle length and injection technique for efficient intramuscular vaccine delivery in infants and children evaluated through an ultrasonographic determination of subcutaneous and muscle layer thickness. *Pediatrics* 1997; 100: 400–3.
199. Herbert M, Butler AV, Roome AP, Caul EO. Comparison of intradermal and intramuscular hepatitis B vaccination in university students. *Vaccine* 1989; 7: 395–6.
200. Fessard C, Riche O, Cohen JH. Intramuscular versus subcutaneous injection for hepatitis B vaccine. *Vaccine* 1988; 6: 469.
201. Zuckerman JN. The importance of injecting vaccines into muscle. Different patients need different needle sizes. *BMJ* 2000; 321: 1237–8.
202. Michaels L, Poole RW. Injection granuloma of the buttock. *Can Med Assoc J* 1970; 102: 626–8.
203. Ipp MM, Gold R, Goldbach M, et al. Adverse reactions to diphtheria, tetanus, pertussis-polio vaccination at 18 months of age: effect of injection site and needle length. *Pediatrics* 1989; 83: 679–82.
204. Poland GA, Borrud A, Jacobson RM, et al. Determination of deltoid fat pad thickness. Implications for needle length in adult immunization. *JAMA* 1997; 277: 1709–11.
205. Feldman S. Interchangeability of vaccines. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20 (suppl): S 23–9.
206. Bush LM, Moonsammy GI, Boscia JA. Evaluation of initiating hepatitis B vaccination schedule with one vaccine and completing it with another. *Vaccine* 1991; 9: 807–9.
207. Centers for Disease Control and Prevention. Measles, mumps, and rubella – vaccine use and strategies for elimination of measles, rubella, and congenital rubella, and control of mumps – recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity Mortality Weekly Report* 1998; 47 (No. RR-8): 1–57.
208. Siegrist CA. Vaccination des sujets présentant un problème médical: précautions, contre-indications. *Rev Méd Suisse Romande* 1998; 118: 357–61.

209. Baxter DN. Measles immunization in children with a history of egg allergy. *Vaccine* 1996; 14: 131–4.
210. Freigang B, Jadavji TP, Freigang DW. Lack of adverse reactions to measles, mumps, and rubella vaccine in egg-allergic children. *Ann Allergy* 1994; 73: 486–8.
211. James JM, Burks AW, Roberson PK, Sampson HA. Safe administration of the measles vaccine to children allergic to eggs. *N Engl J Med* 1995; 332: 1262–6.
212. Elliman D, Dhanraj B. Safe MMR vaccination despite neomycin allergy. *Lancet* 1991; 337: 365.
213. Ball TM, Serwint JR. Missed opportunities for vaccination and the delivery of preventive care. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1996; 150: 858–61.
214. King GE, Markowitz LE, Heath J, et al. Antibody response to measles-mumps-rubella vaccine of children with mild illness at the time of vaccination. *JAMA* 1996; 275: 704–7.
215. Dennehy PH, Saracen CL, Peter G. Seroconversion rates to combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine of children with upper respiratory tract infection. *Pediatrics* 1994; 94: 514–6.
216. Ramsay M. Time to review policy on contraindications to vaccination. *Lancet* 2000; 356: 1459–60.
217. Gold M, Goodwin H, Botham S, Burgess M, Nash M, Kempe A. Re-vaccination of 421 children with a past history of an adverse vaccine reaction in a special immunisation service. *Arch Dis Child* 2000; 83: 128–31.
218. Harjulehto T, Aro T, Hovi T, Saxén L. Congenital malformations and oral poliovirus vaccination during pregnancy. *Lancet* 1989; i: 771–2.
219. World Health Organization. Rubella vaccines. WHO position paper. *Weekly Epidemiologic Record* 2000; 75: 161–9.
220. Munoz FM, Englund JA. Vaccines in pregnancy. *Infect Dis Clin North Am* 2001; 15: 253–71.
221. Englund JA, Mbawuike I, Hammill H, et al. Maternal immunization with influenza or tetanus toxoid vaccine for passive antibody protection in young infants. *J Infect Dis* 1993; 168: 647–56.
222. Zinkernagel RM. Maternal antibodies, childhood infections, and autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001; 345: 1331–5.
223. McFarland E. Immunizations for the immunocompromised child. *Pediatr Ann* 1999; 28: 487–96.
224. Henning KJ, White MH, Sepkowitz KA, Armstrong D. A national survey of immunization practices following allogeneic bone marrow transplantation. *JAMA* 1997; 277: 1148–51.
225. Ljungman P, Cordonnier C, de Bock R, et al. Immunisations after bone marrow transplantation: results of a European survey and recommendations from the infectious diseases working party of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1995; 15: 455–60.
226. De Maria N, Idilman R, Colantoni A, Van Thiel DH. Increased effective immunogenicity to high-dose and short-interval hepatitis B virus vaccination in individuals with chronic hepatitis without cirrhosis. *J Viral Hepat* 2001; 8: 372–6.
227. Chan CY, Molrine DC, Antin JH, et al. Antibody responses to tetanus toxoid and Haemophilus influenzae type b conjugate vaccines following autologous peripheral blood stem cell transplantation (PBSCT). *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 33–8.
228. Mastroeni I, Vescia N, Pompa MG, Cattaruzza MS, Marini GP, Fara GM. Immune response of the elderly to rabies vaccines. *Vaccine* 1994; 12: 518–20.
229. Linnemann CC, Jr., First MR, Schiffman G. Revaccination of renal transplant and hemodialysis recipients with pneumococcal vaccine. *Arch Intern Med* 1986; 146: 1554–6.
230. Rytel MW, Dailey MP, Schiffman G, Hoffmann RG, Piering WF. Pneumococcal vaccine immunization of patients with renal impairment. *Proc Soc Exp Biol Med* 1986; 182: 468–73.
231. Cosio FG, Giebink GS, Le CT, Schiffman G. Pneumococcal vaccination in patients with chronic renal disease and renal allograft recipients. *Kidney Int* 1981; 20: 254–8.
232. Phair J, Kauffman CA, Bjornson A, Adams L, Linnemann C, Jr. Failure to respond to influenza vaccine in the aged: correlation with B-cell number and function. *J Lab Clin Med* 1978; 92: 822–8.
233. Zuin G, Principi N, Tornaghi R, et al. Impaired response to hepatitis B vaccine in HIV infected children. *Vaccine* 1992; 10: 857–60.
234. Sterling TR, Vlahov D, Astemborski J, Hoover DR, Margolick JB, et al. Initial plasma HIV-1 RNA levels and progression to AIDS in women and men. *N Engl J Med* 2001; 344: 720–25.
235. Lyles RH, Muñoz A, Yamashita TE, Bazmi H, Detels R, et al. Natural history of human immunodeficiency virus type 1 viremia after seroconversion and proximal to AIDS in a large cohort of homosexual men. *J Infect Dis* 2000; 181: 872–80.
236. Lefrère JJ, Roudot-Thoraval F, Mariotti M, Thauvin M, Lerable J, et al. The risk of disease progression is determined during the first year of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Infect Dis* 1998; 177: 1541–48.
237. Evans DI, Shaw A. Safety of intramuscular injection of hepatitis B vaccine in haemophiliacs. *BMJ* 1990; 300: 1694–5.
238. Peltola H, Heinonen OP. Frequency of true adverse reactions to measles-mumps-rubella vaccine. A double blind placebo-controlled trial in twins. *Lancet* 1986; i: 939–42.
239. Tillmann BU, Tillmann HC, Nars PW, Weber P. Vaccination rate and age of premature infants weighing <1500g: a pilot study in north-western Switzerland. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1421–6.
240. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS, Saffran DG, Siegel JE, et al. Five hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995; 15: 369–390.
241. Zurn P, Danthine JP. Evaluation économique de différentes stratégies de vaccination contre l'hépatite B en Suisse. *SozPräventivmed* 1998; 43 (suppl 1): S 134–7.
242. FMH. Directive pour les guides de pratique médicale. *Bull Méd Suisses* 1999; 80: 581–3.
243. World Health Organization. Causality assessment of adverse events following immunization. *Weekly Epidemiologic Record* 2001; 76: 85–92.
244. US Preventive Services Task Force. Guide to Clinical Preventive Services. Alexandria, Virginia: International Medical Publishing, 1996.
245. McCarthy M. Unclear whether monkey virus in old polio vaccines caused cancer, says IOM. *Lancet* 2002; 360: 1307.
246. Stratton K, Almario DA, McCormick MC, eds. Immunization safety review: SV40 contamination of polio vaccine and cancer. The National Academies Press, Washington, D.C. 2002. (<http://www.iom.edu/imsafety>)
247. Anders JF, Jacobson RM, Poland GA, Jacobsen SJ, Wollan PC. Secondary failure rates of measles vaccines: a meta analysis of published studies. *Pediatr Infect Dis J* 1996; 15: 62–6.
248. Poland GA, Jacobson RM, Thampy AM, et al. Measles reimmunization in children seronegative after initial immunization. *JAMA* 1997; 277: 1156–8.
249. Rennels MB, Deloria MA, Pichichero ME et al. Extensive swelling after booster doses of acellular pertussis-tetanus-diphtheria vaccines. *Pediatrics* 2000; 105: 1–6.
250. Mäkelä A, Nuorti JP, Peltola H. Neurologic disorders after measles-mumps-rubella vaccination. *Pediatrics* 2002; 110: 957–63.
251. Madsen KM, Hviid A, Vestergaard M et al. A population-based study of measles, mumps, and rubella vaccination and autism. *NEJM* 2002; 347: 1477–82.