

MÉDECINE TROPICALE

Diplôme de Médecine Tropicale des Pays de l'Océan Indien

Du Programme Elargi de Vaccinations aux Programmes Nationaux de Vaccination systématique Actualités 2017

Professeur Pierre Aubry, Docteur Bernard-Alex Gaüzère. Mise à jour le 20/05/2017

www.medecinetropicale.com

1- Introduction

Au début des années 1970, cinq millions d'enfants mourraient chaque année dans le monde à la suite d'une maladie évitable par la vaccination. Le taux de couverture vaccinale des enfants était alors inférieur à 5%. C'est alors que l'OMS a lancé en 1974 le Programme Elargi de Vaccination (PEV) contre six maladies : diphtérie, tétanos, coqueluche, poliomyélite, rougeole et tuberculose. Ce programme a été effectif en 1977. Les populations cibles étaient les nouveaux-nés et les nourrissons dans leur première année de vie, mais aussi des enfants plus âgés, jusqu'à 3 ou 4 ans, incorporés dans des actions de rattrapage, des femmes en âge de procréer pour la prévention du tétanos néonatal, des grands enfants et des adultes pour la vaccination antitétanique tous les 10 ans.

En 1990, les directives de l'OMS étaient : « Eradiquer la poliomyélite, éliminer la rougeole, contrôler le tétanos néonatal »*.

Puis, trois autres maladies ont été incluses dans le PEV : la fièvre jaune en 1988 en zone d'endémie amarile, l'hépatite à virus B (HVB) en 1992, l'infection à *Haemophilus influenzae type b* (Hib) en 1998.

En 2005, l'OMS et l'UNICEF ont mis au point « La vaccination dans le monde : vision et stratégie 2006-2015 » qui visait à abaisser la morbidité et la mortalité dues aux maladies évitables par la vaccination en améliorant l'efficacité des programmes nationaux de vaccination. L'un des objectifs de cette stratégie était que tous les pays parviennent à une couverture nationale de 90% du DTC3 et la maintiennent.

Les pays en développement sont confrontés actuellement à la complexité des pratiques vaccinales dues à la multiplication des vaccins, des présentations, des schémas vaccinaux. Pour guider leur politique de vaccination, ils doivent mettre en place des organes consultatifs appelés Groupes Techniques Consultatifs Nationaux pour la Vaccination (GTCV) qui ont pour but d'établir les Programmes Nationaux de Vaccinations (PNV).

Le vaccin anti-pneumococcique conjugué, le vaccin anti-rotavirus, le vaccin anti-papillomavirus et le vaccin contre la rubéole ont été introduits récemment. Ces vaccins sont introduits rapidement grâce à l'appui des partenaires mondiaux, dont l'OMS et l'UNICEF qui soutiennent la pré-qualification et l'achat des vaccins et de l'Alliance GAVI qui fournit le financement dans les pays à faible revenu (77 pays). Ces vaccins atteignent les pays à revenu faible plus rapidement que par le passé. Cependant, la couverture vaccinale reste incomplète et un grand nombre d'enfants ne sont toujours pas vaccinés.

2. Quel était l'impact du PEV sur la morbidité et la mortalité des huit maladies cibles en 2017 ?

2.1. La tuberculose

La situation de la tuberculose reste très inquiétante dans les PED du fait de la conjonction sida-tuberculose et de la tuberculose à germes multirésistants et ultrarésistants.

Le Rapport 2016 sur la tuberculose dans le monde révèle des chiffres toujours aussi alarmants, avec en 2015, 10,4 millions de nouveaux cas de tuberculose à travers le monde (8,6 millions en 2012, 9 millions en 2013, 9,6 millions en 2014). Six pays représentaient 60% de la charge totale : l'Inde était la plus touchée, suivie par l'Indonésie, la Chine, la Nigeria, le Pakistan et l'Afrique du Sud. 1,8 million de personnes sont décédées en 2015 (1,3 million en 2012, 1,5 million en 2013 et en 2014), dont 400 000 co-infectés avec le VIH. L'augmentation du nombre de nouveaux cas montre, en fait, une amélioration de la collecte des données. D'ailleurs, le taux de mortalité par tuberculose est en baisse : il a diminué de 22% entre 2000 et 2015. Plus de 3 millions de vie ont été sauvées en 2015. Mais sur les 10,4 millions de tuberculeux, seuls 6,1 millions ont été détectés et notifiés, ce qui veut dire que 4,3 millions de cas ne l'ont pas été. L'« Objectif 90-90-90 » est le nouveau plan 2016-2020 de lutte contre la

tuberculose. L'idée est de diagnostiquer 90% des personnes qui en sont atteintes, dont 90% des populations les plus fragiles et assurer 90% de guérisons grâce aux traitements. S'ils sont atteints, ces buts devraient permettre d'éradiquer les épidémies de tuberculose à l'horizon 2035.

Il y a peu de progrès en ce qui concerne les vaccins contre la tuberculose. Il faut donc continuer la vaccination par le BCG chez les enfants dès la naissance dans toutes les zones géographiques à forte incidence tuberculeuse qui sont selon les estimations de l'OMS : le continent africain dans son ensemble ; le continent asiatique dans son ensemble, y compris les pays du Proche et du Moyen-Orient ; les pays d'Amérique Centrale et du Sud ; les pays de l'Europe Centrale et de l'Est. Le vaccin BCG a un effet protecteur attesté contre les formes graves de la tuberculose chez les jeunes enfants, méningite tuberculeuse et miliaire en particulier. L'OMS recommande une vaccination unique par voie intradermique le plus tôt possible après la naissance sans contrôle tuberculinique ou revaccination, y compris chez les nourrissons infectés par le VIH qui sont asymptomatiques.

La vaccination est contre-indiquée chez les nourrissons VIH positifs symptomatiques, vu le risque de bécégite généralisée. Les différentes souches de BCG sont sensibles à l'INH, à la rifampicine, à l'éthambutol, à la streptomycine, mais sont toutes résistantes au pyrazinamide.

La durée de la protection est de 10 à 20 ans. Il n'y a aucun effet bénéfique à une revaccination par le BCG.

La couverture vaccinale par le BCG était de 88% dans le monde en 2015.

2.2. La diphtérie, le tétanos, la coqueluche (DTC)

Le vaccin DTC associe anatoxine diphtérique, anatoxine tétanique et vaccin anticoquelucheux (DTCe ou DTCa). La première série de 3 doses de DTC (DTC3) doit être administrée chez le nourrisson de moins d'un an.

En 2015, environ 66% (116 millions) des nourrissons dans le monde ont reçu les 3 doses de vaccin DTC. 126 pays (sur les 194 pays de l'OMS) avaient atteint une couverture de DTC3 d'au moins 90%.

2.2.1. C'est la réémergence de la **diphtérie** dans les pays de l'ex-URSS dans les années 1980, qui a amené l'OMS à déclarer, en 1994, la diphtérie «urgence sanitaire internationale». Grâce à la vaccination, le nombre de cas de diphtérie a chuté de plus de 90% au cours de la période 1980-2000.

Le vaccin contre la diphtérie est toujours associé aux vaccins contre le tétanos et la poliomyélite (vaccin DTP). Le vaccin DTP pour les nouveaux-nés peut être associé aux vaccins contre la coqueluche, le Hib et l'hépatite B. Ces formes combinées de vaccins permettent de limiter le nombre d'injections. Pour les rappels à partir de 11 ans, il est conseillé d'utiliser un vaccin contenant une dose réduite d'anatoxine diphtérique (la substance immunisant contre la diphtérie), ce qui permet de réduire le risque de réaction allergique possible chez l'adulte. Ce vaccin « allégé » (dTP) peut être utilisé dès l'âge de six ans, en cas de pénurie de vaccin DTP (contenant une dose non réduite d'anatoxine diphtérique).

2.2.2. La mortalité reste élevée en ce qui concerne le **tétanos**, en particulier le tétanos néo-natal (TNN) et le tétanos maternel (TM). En 2015, le vaccin pour éviter le TNN et le TM avait été introduit dans plus de 106 pays. On estime que 83% des nouveau-nés étaient protégés grâce à cette vaccination. Le TNN et le TM subsistent en tant que problème de santé publique dans 24 pays, en particulier en Afrique et en Asie.

Le TM et le TNN peuvent être évités par la vaccination des femmes en âge de procréer avant ou pendant la grossesse au moyen de l'anatoxine tétanique (VAT) Le tétanos ne peut pas être éradiqué en raison de la persistance du bacille de Nicolaier dans l'environnement. L'élimination du TNN est définie pour chaque pays comme l'atteinte d'un taux annuel de < 1 cas de TNN pour 1 000 naissances vivantes dans chaque district.

L'anatoxine tétanique est disponible sous forme de vaccin monovalent ou de vaccin combiné, dont le vaccin pentavalent contre la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, l'*Haemophilus influenzae* type b et l'hépatite [DTC-Hib-HepB], le plus utilisé chez l'enfant dans le monde. La vaccination comporte une première dose à partir de l'âge de 6 semaines, une 2^{ème} dose espacée de 4 semaines, une 3^{ème} dose à l'âge de 6 mois. L'immunité est proche de 100% à la 3^{ème} dose. Après la primo-vaccination à 3 doses, il faut 3 doses de rappel chez l'enfant à 18 mois, 4-7 ans et 9-15 ans.

La vaccination maternelle pendant la grossesse prévient le TNN, les anticorps spécifiques sont transmis au fœtus par voie transplacentaire.

2.2.3. L'incidence de la **coqueluche** est en augmentation partout dans le monde. Le principal but de la vaccination anticoquelucheuse est de réduire le risque de coqueluche grave chez les nourrissons et les jeunes enfants. La vaccination doit débiter à partir de la 6^{ème} semaine et au plus tard de la 8^{ème}

semaine. Il faut maintenir une forte couverture vaccinale $\geq 90\%$ par au moins 3 doses de vaccin. Les vaccins acellulaire et à germes entiers ont une efficacité initiale équivalente dans la prévention de la coqueluche au cours de la première année de la vie, mais l'immunité s'estompe plus rapidement pour les vaccins acellulaires, d'où la nécessité de doses de rappel supplémentaires et de stratégies pour prévenir la mortalité infantile précoce, telles que la vaccination maternelle en cas de résurgence de la coqueluche. La vaccination des femmes enceintes constitue la stratégie complémentaire la plus rentable pour prévenir la coqueluche chez les nourrissons trop jeunes pour être vaccinés

La primovaccination des nourrissons comporte trois injections à un mois d'intervalle, suivies d'un rappel à 16-18 mois. Un rappel est recommandé entre l'âge de 11 et 13 ans à l'occasion d'un rappel DTPolio, la protection conférée par la vaccination s'affaiblissant avec les années. La vaccination est également recommandée chez les adultes à risque de transmission aux nourrissons, qu'il s'agisse de jeunes couples désirant une grossesse, de femmes enceintes (transport passif d'immunité au nourrisson), de parents ou de professionnels de santé au contact des nourrissons.

La couverture mondiale estimée du DTC3 est stable (entre 84 et 86%) depuis 2010.

2.3. En 1988, l'Initiative mondiale pour l'éradication de la **poliomyélite** a été lancée par l'OMS avec pour objectif l'éradication de la poliomyélite en 2005. Elle devait être obtenue par la vaccination par un vaccin trivalent (il y a 3 sérotypes différents de poliovirus sauvages (PVS) 1, 2 et 3), vaccin polio vivant atténué type Sabin, administré par voie orale (VPO). Rappelons qu'il y a actuellement des VPO monovalents (VPO1, VPO3), trivalent (sérotypes 1, 2 et 3 : VPOt) et bivalent (sérotypes 1 et 3 : VPOb).

Les résultats de la vaccination par voie orale ont été spectaculaires jusqu'en 2003 : 350 000 cas en 1983, 682 en 2003. L'éradication de la poliomyélite était programmée. Mais, on a noté une reprise avec 1 185 cas en 2004. Pourquoi cette reprise ? Pour deux raisons :

- le boycottage en 2004 des vaccinations au Nigeria (un des 6 pays endémiques avec une couverture vaccinale estimée alors à 25%), entraînant une diffusion des poliovirus sauvages (PVS) vers des pays africains indemnes, puis une extension hors d'Afrique vers le Yémen et l'Indonésie en 2005,
- l'apparition des Poliovirus dérivés d'une souche vaccinale (PVDV) avec quelques flambées épidémiques.

Il y a depuis 2011 une baisse de l'incidence globale de poliomyélite dans le monde. En 2015, seuls le Pakistan et l'Afghanistan ont déclaré des cas de poliomyélite : 54 cas au Pakistan et 20 cas en Afghanistan, le Nigeria ne notifiant aucun cas. Tous les cas recensés étaient dus au PVS1.

L'année 2018 est avancée par l'OMS pour l'éradication de la poliomyélite. Il reste à éradiquer le PVS1 et les poliovirus dérivés des souches vaccinales (PVDV) dues essentiellement au PVS2 (PVDV2). Si l'éradication mondiale de la poliomyélite a reposé sur la vaccination par le VPOt, l'utilisation de ce vaccin est, après l'interruption de la transmission du PVS1, incompatible avec l'éradication vu le risque de cas de poliomyélite dus aux PVDV2.

C'est pourquoi, en 2015, l'Assemblée mondiale de la santé est convenue que tous les Etats Membres qui utilisent le vaccin antipoliomyélique oral devront se préparer au retrait mondial, en avril 2016, de la composante de type 2 du VPOt. Tous les stocks du VPOt devront être retirés des points de délivrance et détruits et leur élimination devra être confirmée à l'OMS. Puis le VPOb sera remplacé par le vaccin inactivé injectable (VPI).

L'éradication de la poliomyélite en 2018 semble aujourd'hui réalisable, mais des efforts sont nécessaires partout dans le monde pour que l'utilisation du VPOt cesse.

Pour mettre fin à la poliomyélite en Afrique, une campagne de vaccination vient d'être lancée dans 13 pays d'Afrique de l'Ouest et d'Afrique centrale, tous les enfants de moins de 5 ans devant être simultanément vaccinés.

La couverture vaccinale par le Pol3 est de 86% dans le monde et 76% en Afrique.

2.4 La rougeole est la première maladie infantile mortelle évitable par la vaccination.

Durant la période 2000-2015, le nombre total de cas de rougeole dans le monde a baissé de 70%, passant de 853 479 à 254 928, l'incidence de la rougeole a reculé de 75%, de 146 à 36 cas par million d'habitants et le nombre de décès a diminué de 79%, passant de 651 600 à 134 200 par an. La couverture mondiale par le MCV1 est passée de 72% à 85% entre 2000 et 2015, mais connaît une stagnation depuis 2009. Le nombre de pays enregistrant une couverture supérieure à 90% par le MCV1 a progressé entre 2000 et 2012 passant de 84 à 129, puis est redescendu à 119 en 2015. En 2016, la deuxième dose de vaccin à valence rougeole (MCV2) a été introduite dans 161 pays et 61% des enfants avaient reçu 2 doses de vaccin anti-rougeoleux. Parmi les pays pouvant bénéficier de l'Alliance GAVI, 46 (63%) ont introduit le MCV2.

Le vaccin anti-rougeoleux vivant atténué est sans danger et hautement efficace, donnant des taux de séroconversion supérieur à 95% chez les enfants de plus de 12 mois. Ce vaccin est moins efficace chez les nourrissons de moins de 12 mois (taux de séroconversion de 85%-90% chez les enfants de 9 mois et de 50%-60% chez ceux de 6 mois). Les nourrissons deviennent sensibles à la maladie à des âges divers avec la perte des anticorps maternels, qui protègent de l'infection les nourrissons plus jeunes, et en raison de leurs propres défenses immunitaires. Certains nourrissons sont donc exposés au virus rougeoleux avant d'être immunisés par la vaccination.

Le schéma de vaccination systématique contre la rougeole comprend deux doses. Dans les pays où la transmission de la rougeole se poursuit et dans lesquels le risque de mortalité rougeoleuse reste élevé, l'OMS recommande que le MCV1 soit administré à l'âge de 9 mois et que dans les pays où les taux de transmission de la rougeole sont bas, cette dose soit administrée à 12 mois. Les pays qui administrent le MCV1 à 9 mois doivent administrer le MCV2 entre 15 et 18 mois, tandis que ceux qui administrent le MCV1 à 12 mois auront la possibilité d'administrer le MCV2 entre 15 et 18 mois ou à l'entrée à l'école. Les taux de séroconversion après 2 doses sont supérieurs à 95% si la première dose est administrée à 9 mois et supérieur à 99% si la première dose est administrée à 12 mois.

Dans les pays du Sud, les taux d'atteinte élevés et la gravité de la rougeole chez les enfants non vaccinés exigent une vaccination précoce à 9 mois. Si le vaccin anti-rougeoleux est contre-indiqué en cas de déficit immunitaire, l'infection à VIH/Sida asymptomatique est une indication et non une contre-indication pour la vaccination anti-rougeoleuse. L'infection de la mère par le VIH entraîne un taux plus bas d'anticorps anti-rougeoleux chez les enfants, il faut donc vacciner dès 6 mois les enfants nés de mères VIH positives et prévoir une dose de rattrapage dès 9 mois.

Le vaccin anti-rougeoleux vivant atténué est disponible sous forme monovalente, ou sous formes d'associations avec des vaccins contre la rubéole et/ou les oreillons et/ou la varicelle (RR, ROR, RORV). La durée de la protection est à vie chez les individus en bonne santé.

La couverture vaccinale devrait atteindre 95% afin de permettre d'envisager l'éradication de la rougeole. Elle est de 85% pour le MCV et de 61% pour le MCV2 dans le monde en 2015.

Les réactions indésirables au vaccin sont la fièvre (5%) et des réactions anaphylactiques (1/1 000 000).

2.5. L'objectif principal de la vaccination anti-hépatite à virus B (HVB) est de prévenir les infections chroniques dues au VHB. On estime que deux milliards de personnes sont infectées par le VHB, que 240 millions sont porteurs chroniques du VHB et que plus de 780 000 personnes décèdent par an dans le monde. Le risque de l'HVB est, en effet, l'évolution vers la chronicité avec un potentiel évolutif vers l'hépatite chronique active, la cirrhose et le carcinome hépatocellulaire (CHC).

Dans les PED où la prévalence du VHB est supérieure à 8% (Afrique tropicale, Asie du sud-est, Chine), le VHB se transmet de la mère à l'enfant à la naissance ou de personne à personne pendant la petite enfance. En 1992, l'OMS a fixé comme objectif l'intégration de la vaccination contre l'HVB dans les programmes de vaccination systématique des enfants de tous les pays du monde avant 1997.

Le vaccin anti-hépatite B est désormais inclus dans les programmes de vaccination de l'enfant dans 190 pays dont 119 (61%) ont mis en place une dose à la naissance pour prévenir la transmission périnatale du VHB. La couverture mondiale de population recevant 3 doses de vaccin anti-hépatite B est estimée à 83% et atteint même 90% dans la Région du Pacifique occidental. La couverture mondiale des nouveau-nés vaccinés dans les 24 heures après la naissance est de 39%.

A noter qu'aucune association significative n'a été trouvée entre la vaccination contre l'HVB et l'apparition de sclérose en plaques ou d'autres affections démyélinisantes.

2.6. En 1988, l'OMS a recommandé d'intégrer le vaccin 17D contre la **fièvre jaune** (FJ) au PEV dans les pays à risque chez les enfants à partir de 9 mois. On estime chaque année à 200 000 le nombre de cas et à 30 000 le nombre de décès dus à la fièvre jaune. Les épidémies actuelles reflètent une application incomplète des stratégies de prévention.

En 2015, le vaccin anti-amaril faisait partie des programmes de vaccination systématique du nourrisson dans 35 des 42 pays ou territoires exposés au risque en Afrique et dans les Amériques.

2.7. Une 9^e maladie a été intégrée au PEV en 1998 : **l'infection à *Haemophilus influenzae type b* (Hib)**. Elle est la cause d'au moins 3 millions de cas de méningites et de pneumonies graves et de 386 000 décès par an chez les enfants de moins de 5 ans. La mortalité est élevée chez les enfants drépanocytaires. La seule prévention est la vaccination. En 2016, 191 pays avaient intégré le vaccin anti-Hib dans leurs programmes nationaux de vaccination, y compris la totalité des 73 pays bénéficiant du soutien de l'Alliance GAVI. La couverture mondiale par 3 doses est estimée à 64%,

avec des variations importantes selon les Régions : 90% dans les Amériques, 56% en Asie du Sud-Est, 25% dans le Pacifique occidental. Le vaccin anti-Hib n'a jamais été introduit en Chine, ni en Russie, ni en Thaïlande.

Des vaccins combinés contre les maladies du PEV, aboutissant à une immunité effective comparable à celle des vaccins séparés, sont à notre disposition. Ils sont sûrs et bien tolérés. Ils permettent de réduire les coûts d'administration et de suivi; ainsi que les dépenses liées au matériel d'injection. Ils constituent une option intéressante pour faciliter la couverture vaccinale des populations à une grande échelle, tant dans les PED que dans les pays développés. Citons les vaccins trivalents DTC, DT polio; tétravalents DTC polio; pentavalents DTCpolio+hémophilus b; hexavalents DTCpoliohémophilusb+hépatite B.

3. Les maladies intégrées récemment dans le programme de vaccination systématique des PNV

3.1. Les infections à pneumocoques :

Parmi toutes les IRA, la pneumonie cause 15% du nombre total de décès des enfants de moins de 5 ans : c'est la première cause infectieuse de mortalité chez l'enfant. 922 136 enfants de moins de 5 ans sont morts de pneumonie en 2015. C'est davantage que le nombre des enfants qui meurent de sida, de paludisme et de rougeole réunis. Seuls 30% d'entre eux ont accès aux traitements. Le germe responsable est le plus souvent le pneumocoque. Le vaccin conjugué 7-valent anti-pneumococcique (PCV7) cible les sérotypes le plus souvent responsables d'infections pneumococciques invasives, pneumopathies et otites moyennes aiguës chez l'enfant (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F, 23F). Il est très immunogène, y compris avant 2 ans. La durée de protection est de 5 ans. Il est intégré dans les programmes nationaux de vaccination infantile (nourrissons âgés de 2 mois à 2 ans). La vaccination anti pneumococcique doit être prioritaire chez les enfants infectés par le VIH et chez les enfants drépanocytaires. Cependant, on a noté une augmentation de l'incidence des pneumococcies causées par des sérotypes non vaccinaux, par exemple le sérotype 5 (qui représente 51% des souches isolées au Mali) qui n'est pas couvert par le PCV7. Les vaccins 10 et 13-valent présentent un profil d'efficacité et d'immunité comparables. Le vaccin conjugué 13-valent (PCV13), qui a 6 sérotypes additionnels, a un impact sur le portage global des pneumocoques. Son introduction a été suivie d'une réduction significative du portage des souches appartenant aux sérotypes correspondants et des souches résistantes. Le portage des souches non PV13 a augmenté modestement.

L'administration des vaccins conjugués aux nourrissons comporte soit un schéma 3 doses dès l'âge de 6 semaines, avec un intervalle de 4 à 8 semaines entre les doses, soit un schéma 2 doses dès l'âge de 6 semaines, suivies d'un rappel, avec un intervalle de 8 semaines entre les 2 doses et une dose de rappel entre 9 et 15 mois. Le vaccin conjugué peut être administré avec DTC, HVB, Hib; poliomyélite sous réserve de choisir un site d'injection différent.

En 2016, 132 pays ont introduit le vaccin anti-pneumococcique (VPC) dans leurs programmes nationaux de vaccination. Parmi les 73 pays pouvant bénéficier de l'Alliance GAVI, 56 (77%) ont introduit le VPC. La couverture mondiale doit atteindre 37%.

3.2. Les infections à méningocoques.

Les infections à méningocoques sont dues en Afrique dans la « ceinture de la méningite » aux sérogroupes A, C et W135. Les vaccins polysidiques non conjugués AC ne sont efficaces qu'à partir de l'âge de 2 ans, ainsi que les vaccins non conjugués ACWY ou ACW. Par contre, les vaccins polysidiques conjugués C, A et ACWY sont efficaces dès l'âge de 2 mois. Le vaccin conjugué contre le séro groupe A (MACV) a été introduit dans les 26 pays de la « ceinture africaine de la méningite » en décembre 2010. Il est maintenant adopté par 16 pays, où plus de 220 millions de personnes (de 1 à 29 ans) ont été vaccinés. Sa généralisation dans les 10 pays restants reste à finaliser.

L'introduction du MACV a entraîné en 2014 une chute des cas de *NmA* et des changements de la répartition des agents responsables des méningites : augmentation des cas dus à *Sp*, *NmW135* et surtout *NmC*. *NmC* a provoqué des flambées de grande ampleur au Nigeria et au Niger. Un clone unique, génétiquement distant de toutes les autres souches connues de *NmC*, a été identifié dans les 2 pays.

La méningite à *NmA* est donc en voie d'être éliminée d'Afrique grâce à la vaccination, mais les bons résultats obtenus ne doivent pas être considérés comme une victoire définitive. Pour contenir la méningite à *NmC*, les armes font actuellement défaut, car le vaccin contre le méningocoque C n'est pas largement disponible. Pour la saison 2016, certaines mesures ont été actées : traitement de 5

jours par le ceftriaxone, chimioprophylaxie des proches de malades (ce qui n'était pas jusqu'ici recommandé).

3.3. Les vaccins contre les rotavirus : les infections à *rotavirus* sont cause de plus de 100 millions de gastro-entérites et de 527 000 décès chaque année dans le monde, principalement dans les PED. Un premier vaccin anti-rotavirus en 1998 avait été suivi d'une augmentation des cas d'invagination intestinale aiguë (IIA). En 2006, deux nouveaux vaccins atténués vivants ont été mis sur le marché : un vaccin à 1 valence (Rotarix®) et un vaccin à cinq valences (RoTaTeq®). Les études ont montré une légère augmentation du risque d'IIA après introduction des deux nouveaux vaccins, mais nettement moindre qu'après le premier vaccin. Le risque a été chiffré à 1 à 2 pour 100 000 nourrissons vaccinés. Mais le taux de mortalité par IIA est élevé en Afrique : 9% *versus* moins de 1% dans d'autres régions.

Les vaccins anti-rotavirus confèrent une protection de 85 à 98% contre les rotaviroses graves. Ce sont des vaccins oraux, 2 doses pour le Rotarix®, 3 doses pour le RoTaTeq®, avec un intervalle de 4 semaines entre chaque dose. La vaccination doit débuter le plus tôt possible à partir de 6 semaines et se terminer au plus tard à 6 mois

En 2009, l'OMS a recommandé que la vaccination anti-rotavirus soit introduite dans tous les programmes nationaux de vaccination, en particulier dans les pays où les taux de mortalité associés à la gastro-entérite à rotavirus sont élevés, notamment en Asie du Sud et du Sud-Est et en Afrique subsaharienne. En 2016, la vaccination anti-rotavirus avait été adoptée par 86 pays dont 38 bénéficiant du soutien de l'Alliance GAVI. La couverture mondiale doit atteindre 23%.

3.4. Les vaccins contre les papillomavirus (HPV) : le cancer du col de l'utérus et les autres maladies liées aux papillomavirus humains (HPV) sont un problème de santé publique au niveau mondial. Des progrès décisifs ont été réalisés dans le domaine de la prévention des HPV par la vaccination. Il y a trois vaccins anti-HPV : un vaccin quadrivalent (2006) : PVH de types 6, 11, 16 et 18 [Gardasil®] ; un vaccin bivalent (2007) : PVH de types 16 et 18 [Cervarix®] un vaccin 9-valent (2014) : PVH de types 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 et 58 [Gardasil®9]. L'efficacité est comparable avec les 3 vaccins qui ont été initialement homologués et commercialisés pour un schéma de vaccination à 3 doses. Par la suite, le schéma à deux doses a été approuvé. Les vaccins entraînent des réactions locales et des réactions systémiques, dont de la fièvre dans 10% des cas. Elles sont spontanément résolutive. Il n'y a pas d'association entre les vaccins anti-PVH et les maladies auto-immunes. Il est déconseillé de vacciner la femme enceinte. Les vaccins anti-PVH peuvent être administrés en même temps que le dTCa, le dTCa-VPI, le VP. Le vaccin bivalent peut être administré avec un vaccin combiné contre l'hépatite A (inactivé), contre l'hépatite B. L'objectif principal de la vaccination est la prévention du cancer du col de l'utérus. Le groupe cible principal est les filles de 9 à 14 ans avant le début de l'activité sexuelle ; le groupe cible secondaire est les femmes et filles de plus de 15 ans et les sujets de sexe masculin, mais la vaccination n'est recommandées pour le groupe secondaire que si elle est réalisable, financièrement abordable et d'un bon rapport coût/efficacité. Le calendrier vaccinal comprend le schéma à 2 doses avec un intervalle de 6 mois chez les filles de 9 à 14 ans avant le début de l'activité sexuelle ; le schéma à 3 doses chez les adolescents, filles et garçons, de plus de 15 ans et chez les personnes de moins de 15 ans immunodéprimées ou infectées par le VIH qu'elles soient ou non sous traitement ARV. Il n'est pas nécessaire de procéder à un dépistage des infections à PVH ou du VIH avant la vaccination anti-PVH. Au 31 mars 2017, 71 pays du monde (37%) avaient introduits un vaccin anti-PVH dans leur carnet de vaccination national pour les filles et 11 pays (6%) l'avaient également fait pour les garçons.

3.5. Le vaccin anti rubéoleux

L'OMS avait recommandé que les pays soient parvenus à une couverture durable > 80% pour la première dose d'un vaccin à valence rougeole avant d'introduire un vaccin à valence rubéole. En 1998, le vaccin anti-rubéoleux figurait dans les programmes nationaux de vaccination de 85 pays seulement. Depuis l'engagement pris par l'Alliance GAVI en 2012 de soutenir l'introduction du vaccin contre la rubéole en utilisant le vaccin associé antirougeoleux - antirubéoleux, davantage de pays l'ont introduit. En 2016, le vaccin anti-rubéoleux fait partie des programmes nationaux de vaccination dans 149 pays. Parmi ceux-ci, 39 sont des pays pouvant bénéficier du soutien de l'alliance GAVI. La couverture mondiale est estimée à 46%.

4. Les maladies à intégrer dans le programme de vaccination systématique des PNV

4.1. Les vaccins antityphoïdiques.

Deux vaccins antityphoïdiques, le vaccin vivant par voie orale Ty21 (gélules, suspension buvable), le vaccin polysaccharidique Vi injectable, homologués pour les sujets de plus de 2 ans, protègent dans environ 70% contre la fièvre typhoïde (FT). Plusieurs pays où la maladie est endémique ont lancé des programmes de vaccination anti-typhoïdique. Mais, les progrès enregistrés en matière d'utilisation des vaccins sont limités. Une étude menée dans les Régions de l'Asie du sud-est et du Pacifique occidental de l'OMS sur la période 2009-2013, montre que seulement 9 des 48 pays appartenant à ces 2 régions ont indiqué disposer d'un programme de vaccination contre la FT.

4.2. Les vaccins ourliens

On dispose de vaccins sûrs et efficaces contre les oreillons depuis les années 1960. Ce sont des vaccins vivants atténués. Ils sont disponibles sous forme de vaccins monovalents, bivalents (anti-ourlien/anti-rougeoleux) ou trivalent (anti-rougeoleux/anti-ourlien/anti-rubéoleux [ROR]). Dans la plupart des pays, la vaccination anti-ourlienne est assurée au moyen du ROR. Les vaccins anti-ourliens ont permis d'obtenir des taux de séroconversion et/ou une efficacité protectrice à court terme proche de 90% ou supérieure à 90% après administration d'une dose de vaccin. L'OMS estime que la lutte contre la rougeole et la prévention de syndrome de rubéole congénitale sont des priorités plus importantes que la lutte contre les oreillons. L'utilisation du vaccin associé ROR est donc vivement conseillée, en y ajoutant systématiquement un deuxième dose pour la prévention de la rougeole. Fin 2013, 121 pays avaient introduit le vaccin anti-ourlien à l'échelle nationale.

4.3. Les vaccins contre l'hépatite A.

Les vaccins anti-hépatite A inactivés et vivants atténués sont hautement immunogènes et procurent une protection de longue durée, éventuellement à vie, contre l'hépatite A, chez les enfants comme chez les adultes. L'OMS recommande d'intégrer la vaccination contre le VHA au calendrier de vaccination des enfants de ≥ 1 an si cette vaccination est indiquée compte tenu de l'incidence de l'hépatite A aiguë, du passage de l'endémicité de forte à moyenne et du rapport coût/efficacité de l'intervention. Dans les pays fortement endémiques, parmi lesquels l'Afrique sub-saharienne et une grande partie de l'Asie du Sud-Est, presque tous les habitants sont infectés de manière asymptomatique par le VHA dès l'enfance ($>$ de 90% à l'âge de 10 ans), ce qui prévient l'apparition d'une hépatite A clinique chez les adolescents et les adultes. Les programmes de vaccination à grande échelle ne sont donc pas recommandés dans ces pays.

4.4. La prévention de la rage par la vaccination avant exposition ne peut pas être réalisable dans les PED, tant que les vaccins utilisés seront produits localement sur tissu nerveux et donc cause d'accidents neurologiques. Mais, la faisabilité, l'innocuité, l'immunogénicité et le caractère économique de l'administration intradermique des vaccins obtenus sur culture cellulaire doit être souligné tant pour la prophylaxie avant exposition que pour le traitement après exposition.

4.5. La vaccination est la stratégie de prévention de l'Encéphalite Japonaise (EJ) la plus efficace et doit être étendue à toutes les zones où la maladie représente un problème de santé publique.

Quatre classes de vaccins contre l'EJ sont utilisées dans le cadre de programmes nationaux de vaccination :

- les vaccins inactivés préparés sur tissu cérébral murin, qui doivent être remplacés par les trois vaccins de nouvelles générations, traités ci-dessous,
- les vaccins inactivés préparés sur des cellules Vero : un vaccin inactivé préparé sur des cellules Vero (souche SA 14-14-2 atténuée, IXIARO ® et JESPECT®) a été homologué en 2009. La production de ce vaccin a été transférée dans le cadre d'un accord technique à l'Inde en 2012 (JEEV®) ;
- les vaccins vivants atténués : un vaccin vivant atténué préparé sur culture primaire de cellules rénales de hamster à partir de la souche 14-14-2 du VEJ est homologué depuis 1988 (CD.JEVAX®. Ce vaccin est employé dans les pays d'Asie ;
- un vaccin vivant recombinant (chimérique) atténué a obtenu l'homologation en Australie en 2010 et depuis est homologué et utilisé dans les pays d'Asie (IMOJEV®, JE-CV®, ChimeriVax-JE®).

Ces dernières années, le vaccin vivant atténué SA14-14-2 fabriqué en Chine est celui qui a été le plus utilisé dans les pays d'endémie et il a été pré-qualifié par l'OMS en octobre 2013.

La vaccination contre l'EJ doit être intégrée aux calendriers nationaux de vaccination dans toutes les zones où la maladie est une priorité de santé publique. La stratégie la plus efficace de vaccination dans les zones d'endémie consiste à mener une campagne unique dans une population cible primaire définie par l'épidémiologie locale (habituellement les enfants $<$ 15 ans) suivie par l'intégration du vaccin contre l'EJ dans le programme de vaccination systématique des enfants.

Les taux de séroprotection sont élevés, variant de 90 à 95% et plus selon les vaccins. La durée de la protection est limitée nécessitant une dose de rappel dans les 2 ans après la première dose, produisant une réponse anamnesticque rapide et un taux de séroprotection proche de 100%. Le vaccin inactivé est utilisable chez les personnes immunodéprimées, y compris celles infectées par le VIH, Chez les femmes enceintes, ce sont les vaccins inactivés préparés sur cellules Vero qui sont utilisés.

4.6. Vaccination contre la dengue

Un vaccin est développé par Sanofi Pasteur (Dengvaxia®). Il s'agit d'un virus recombinant vivant atténué produit sur cellules Vero, dirigé contre les 4 sérotypes de dengue et basé sur la souche 17D du vaccin de la fièvre jaune. L'efficacité dépend du sérotype, trois injections de Dengvaxia® préviennent plus de 75% des cas dus aux sérotypes 3 et 4 et 50% liés au sérotype 1 et seulement 35% contre le sérotype 2, malgré la présence d'anticorps neutralisants contre les 4 sérotypes. Sa tolérance semble satisfaisante, mais le suivi est étendu à 5 ans pour vérifier la sécurité d'emploi à long terme. Déjà utilisé ou enregistré aux Philippines, au Mexique, au Brésil, au Salvador et au Costa-Rica, le vaccin Dengvaxia® est en cours d'évaluation à l'Agence Européenne du Médicament. La France est concernée par la dengue surtout via ses départements d'Amérique et de l'océan Indien. L'introduction du vaccin se pose dans les départements d'Amérique (Guyane et Antilles) de haute ou moyenne incidence et de séroprévalence très élevée, mais n'est pas actuellement recommandée à La Réunion et à Mayotte où la prévalence est faible et les épidémies rares et de faible ampleur.

5. Plusieurs maladies font toujours l'objet de recherches vaccinales : le paludisme, l'infection à VIH/Sida, les shigelloses, l'hépatite à virus E, la Maladie à virus Ebola

5.1. Vaccin contre le paludisme.

Un des buts de la *Malaria Vaccine Initiative* (MVI), sponsorisée par la Fondation Bill-et-Malinda Gates, est de développer un vaccin antipaludique pour la décennie 2010-2020. Le vaccin RTS,S/AS01, qui est le seul à avoir atteint la phase 3, empêche la survenue d'un grand nombre de cas de paludisme clinique pendant une période de 3 à 4 ans chez les jeunes nourrissons et les enfants lorsqu'il est administré avec ou sans une dose de rappel. Son efficacité a été améliorée par l'administration d'une dose de rappel chez ces deux catégories d'âge.

En 2015, l'Agence européenne du médicament a rendu un avis favorable pour utiliser le vaccin RTS,S/AS01 (Mosquirix®) en Afrique, qui est un vaccin contre le paludisme et l'hépatite virale B, le «S» situé après la virgule désignant l'antigène HBs.

L'OMS vient de confirmer (17 novembre 2016) que le vaccin RTS,S/AS01 sera déployé en Afrique subsaharienne, dans le cadre de projets pilotes dès 2018. Toutefois, ce vaccin n'étant que partiellement efficace, il viendra renforcer les mesures de prévention, de diagnostic et de traitement recommandées par l'OMS, auxquelles il ne se substituera pas. Le Fonds mondial a approuvé une enveloppe de 15 millions US\$ pour les essais pilotes du vaccin.

Dans la tranche d'âge 5-17 mois, deux problèmes ne sont pas résolus : d'une part, les effets indésirables : des convulsions fébriles ont été identifiées et il y a eu une augmentation significative du nombre de cas de méningites d'étiologies diverses et de paludisme cérébral dans le groupe RTS,S/AS01 par rapport au groupe témoin; d'autre part, le vaccin comporte 4 doses et le problème est de l'intégrer aux programmes nationaux de vaccination.

5.2. Il n'y a toujours pas de vaccin contre le sida à l'horizon 2016. Les approches utilisées jusqu'à présent n'ont pas abouti en raison de la diversité du VIH, de son intégration dans la cellule hôte et de sa capacité à échapper aux réponses immunes B et T de l'hôte. Un vaccin thérapeutique contre le VIH en association avec la trithérapie pourrait « guérir définitivement du sida les personnes infectées », une charge virale indétectable après l'arrêt de la trithérapie et l'injection du vaccin étant l'objectif principal des essais en cours.

5.3. Les candidats vaccins anti-Shigella sont des vaccins vivants oraux atténués (vaccins anti-Shigella monovalents [*S. flexneri*, *S. dysenteriae* 1, *S. sonnei*] ou multivalents [*S. flexneri*+Sd1+S. sonnei]) et des vaccins anti-Shigella conjugués polysaccharidiques 0 (*S. flexneri*, *S. sonnei*). Des essais cliniques sont en cours. L'idéal serait la mise au point d'un vaccin unique à utiliser aussi bien pour les populations des pays industrialisés que pour celles des pays d'endémie.

5.4. Les candidats vaccins contre l'hépatite E

Deux candidats vaccins ont été développés : le vaccin rHEV qui utilise une protéine de 56 Kd exprimée par un baculovirus recombinant en cellules d'insectes et qui n'a pas fait l'objet de

développement commercial et le vaccin recombinant HEV 239 produit sur *Escherichia coli* et qui a montré une efficacité de 100% après 3 doses dans un essai en phase 3 sur une population adulte. Il est homologué et commercialisé en Chine depuis 2011. Il n'est pas homologué hors de Chine.

5.5. Les candidats vaccins contre le virus Ebola

Une information majeure a été publiée en décembre 2016 : un vaccin contre Ebola, le vaccin VSV-EBOV est très efficace en dose unique par voie intra-musculaire. Le vaccin VSV-EBOV est un virus recombinant de la stomatite vésiculaire dans laquelle la protéine G de l'enveloppe du VSV est supprimée et remplacée par la protéine du virus EBOV. Les premiers résultats confirmant l'efficacité et l'innocuité du vaccin VSV-EBOV ont conduit à proposer dès juillet 2015 une vaccination immédiate de tous les sujets contacts. Cette stratégie aurait permis de contrôler l'épidémie d'Ebola qui a frappé l'Afrique de l'Ouest en 2014.

Conclusions

Au niveau mondial, la vaccination a beaucoup progressé au cours des 40 dernières années. Cependant, des disparités subsistent aux niveaux régional et local à cause des ressources limitées, des priorités sanitaires en concurrence, d'une mauvaise gestion des systèmes de santé, d'un suivi et d'une supervision insuffisante.

On estime que la vaccination a permis d'éviter chaque année 2 à 3 millions de décès par an. On pourrait sauver 1,5 million de vies supplémentaires en améliorant la couverture mondiale de la vaccination qui est restée stable, ces dernières années

Le nombre de décès qui devraient être évités entre 2011 et 2020, grâce en particulier au soutien financier apporté par l'Alliance Gavi depuis 2000, est de 25 millions, dont 14,1 millions pour la seule vaccination contre la rougeole.

La vaccination est l'un des plus grands succès de la santé publique : la variole a été éradiquée en 1980, l'incidence mondiale de la poliomyélite a baissé de 99% et le nombre des décès dus à la rougeole a diminué de 39% en 5 ans.

Les problèmes actuels concernent la sécurité des vaccins et des injections, les manifestations post-vaccinales graves. Parmi ces manifestations, on retient le syndrome de Guillain-Barré, dont des cas ont été rapportés après une vaccination contre la grippe, par le DTC, le ROR, la vaccination contre les papillomavirus. Les contre-indications des vaccins sont exceptionnelles. Il faut développer des stratégies pédagogiques pour favoriser l'acceptabilité des programmes de vaccination dans tous les pays du monde.

Les vaccins coûtent chers, même si les prix ont fortement baissé, grâce en particulier aux productions des pays du sud.

Les PNV restent donc confrontés à de vrais obstacles, dont l'échec à atteindre les objectifs de couverture vaccinale ou encore à introduire des nouveaux vaccins. Une des réponses que de nombreux pays ont adoptée est la mise en place des GTVC.

Une question de plus en plus importante pour les programmes de vaccination à l'échelle mondiale est l'opposition aux vaccins. Selon l'OMS, un enfant sur cinq dans le monde ne reçoit toujours pas les vaccins vitaux et chaque année, 1,5 million d'enfants meurent encore de maladies que des vaccins existants permettraient d'éviter. L'opposition face à la vaccination n'est pas un problème propre aux pays à revenu élevé. Les pays qui tentent de combler les lacunes en matière de vaccination sont de plus en plus confrontés à des personnes qui refusent des vaccinations pour elles-mêmes ou pour leurs enfants. Pour « contrer » cette opposition, l'OMS a préconisé en 2015 une atténuation de la douleur au moment de la vaccination

Note : qui est responsable en cas de complications des vaccinations ? Cette question est souvent posée. Voici les réponses :

- la responsabilité des Etats est engagée si la vaccination est obligatoire,
- si la vaccination n'est pas obligatoire, c'est la responsabilité du médecin prescripteur et/ou du médecin vaccinateur qui peut être engagée en cas de faute (et de manquement à l'obligation d'information),
- si la vaccination est réalisée dans un établissement public de santé, c'est la responsabilité de l'établissement qui peut être engagée,
- en cas de défaut du produit, c'est la responsabilité du producteur qui est engagée.

Pour en savoir plus

- Santoni F. Le programme élargi de vaccination : 25 ans demain. *Med. Trop.*, 2001, 61, 177-186.
- Guérin N. Vaccinations de la mère et de l'enfant dans les pays en développement : succès, problèmes et nouvelles orientations. *Med. Trop.*, 2003, 63, 319-330.
- OMS. Vaccin BCG. *REH*, 2004, 79, 27-38.
- OMS. Vaccins antirougeoleux. *REH*, 2004, 79, 130-142.
- Ensemble d'auteurs. Résumé de la journée Vaccinologie Tropicale (Société de Pathologie Exotique, Paris, 11/02/2004). *Bull. Soc. Path. Exot.*, 2004, 97, 223-231.
- OMS. Progrès vers l'éradication de la poliomyélite : préparatifs en vue de l'abandon de la vaccination par le vaccin antipoliomyélique oral. *REH*, 2004, 79, 349-355.
- OMS. Conclusions du Comité consultatif spécial sur l'éradication de la poliomyélite, Genève, 21-22 septembre 2004. *REH*, 2004, 79, 401-407.
- OMS. Maintien des grands progrès de la vaccination depuis un quart de siècle. *REH*, 2005, 80, 351-352.
- Hantz S., Alain S., Denis F. Vaccins antipapillomavirus et prévention de cancer du col de l'utérus. Avancées et perspectives. *La Presse Médicale*, 2005, 34, 745-753.
- OMS. Vaccin antidiphtérique. *REH*, 2006, 81, 24-32.
- OMS. Interruption de la transmission du poliovirus sauvage, 2005 : progrès accomplis. *REH*, 2006, 81, 165-172.
- OMS. Les enjeux de la vaccination dans le monde : perspectives et stratégies 2006-2015. *REH*, 2006, 81, 190-195.
- OMS. Vaccin antitétanique. *REH*, 2006, 81, 198-208.
- Bertrand J-J., Saliou P. Les sentinelles de la vie. Le monde des vaccins. Editions Albin Michel, 2006, 220 p.
- OMS. Vaccin antipneumococcique conjugué pour la vaccination infantile-note d'information de l'OMS. *REH*, 2007, 82, 93-104.
- OMS. Vaccins antirotavirus. *REH*, 2007, 82, 285-295.
- OMS. Vaccins anti-ourliens *REH*, 2007, 82, 50-60
- Ensemble d'auteurs. Vaccinologie tropicale. *Med. Trop.*, 2007, 67, 319-356.
- OMS. Vaccins antityphoïdiques-note d'information de l'OMS. *REH*, 2008, 83, 49-59.
- OMS. Progrès de l'introduction du vaccin *anti-Haemophilus type B* dans les pays à faible revenu, 2004-2008. *REH*, 2008, 83, 62-67.
- Teyssou R. La dengue : de la maladie à la vaccination. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 333-334.
- Hessel L. Introduction de la vaccination contre les papillomavirus humains dans les pays en développement : bilan et perspectives. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 323-326.
- Delecour H. Impact des vaccins contre les rotavirus dans les pays en développement. *Méd. Trop.*, 2009, 69, 327-332.
- Roth A.E., Benn C.S., Ravin H. et al. Effect of revaccination with BCG in early childhood on mortality : randomised trial in Guinea-Bissau. *BMJ* 2010;340:c671
- OMS. Lutte contre la rubéole et prévention du syndrome de rubéole congénitale-progrès accomplis au niveau mondial, 2009. *REH*, 2010, 85, 413-418.
- Madhi S.A., Cunliffe N.A., Steele D et al. Effect of human rotavirus vaccine on severe diarrhea in African infants. *New Engl. J. Med.*, 2010, 362, 289-298.
- OMS. Revision du groupe spécial international pour l'éradication des maladies, octobre 2009., 2010, 86, 52-55 (consacré aux rotavirus)
- OMS. Conclusions et recommandations du Comité Consultatif pour l'éradication de la poliomyélite, novembre 2009. *REH*, 2010, 85, 1-11.
- OMS. Evolution de l'épidémiologie des sérotypes pneumococciques après l'introduction du vaccin antipneumococcique conjugué : rapport de juillet 2010. *REH*, 2010, 85, 435-436.
- OMS. Le point sur la vaccination dans le monde. *REH*, 2010, 85, 439-444.
- OMS. Flambées consécutives à l'importation du poliovirus sauvage dans les Régions africaine, européenne et d'Asie du Sud-Est de l'OMS-janvier 2009 à septembre 2010. *REH*, 2010, 85, 445-452.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins anti rubéoleux. *REH*, 2011, 86, 301-316.
- Senouci K., Faye P.C., Blau J., Da Siva A., Gessner B. Mise en place de groupes techniques nationaux consultatifs pour la vaccination : une appropriation du choix et de la décision des propriétés par les états. *Méd. Trop.*, 2011, 71, 363-366.
- OMS. La couverture de la vaccination systématique dans le monde, 2010. *REH*, 2011, 86, 509-513.

- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins antiméningococciques, novembre 2011. *REH*, 2011, 86, 521-539.
- OMS. Vaccins antipneumococciques. Note de synthèse de l'OMS-2012. *REH*, 2012, 87, 129-144.
- OMS. Révision du groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2012-conclusions et recommandations. *REH*, 2012, 87, 201-216.
- OMS. Nomenclature des virus ourliens. Mise à jour 2012. *REH*, 2012, 87, 217-224.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins contre l'hépatite A, juin 2012. *REH*, 2012, 87, 261-276.
- OMS. Vaccins anti-pneumococciques. Note de synthèse de l'OMS-2012. *REH*, 2012, 87, 129-144.
- OMS. Encéphalite japonaise : situation de la surveillance et de la vaccination en Asie et dans le Pacifique occidental, 2012. *REH*, 2013, 88, 357-364.
- OMS. Centre des médias. Couverture vaccinale. Aide-mémoire n°378, septembre 2014.
- Aubry P. Avancées vaccinales en 2012-2013. *Bull. Soc. Pathol. Exot.*, 2014, 107, 199-200.
- OMS. Surveillance de la fièvre typhoïde et utilisation des vaccins contre cette maladie, Régions de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental. *REH*, 2014, 89, 429-440.
- OMS. Vaccins contre les papillomavirus humains : note de synthèse de l'OMS, octobre 2014. *REH*, 2014, 89, 465-492.
- Langer-Gould A., Qian L., Tartof S.Y. et al. Vaccines and the risk of multiple sclerosis and other central nervous system demyelinating diseases. *JAMA Neurol.*, 2014, doi.10.1001/jamaneurol.2014.2033
- OMS. Comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale, 10-11 juin 2015. *REH* 2015, 90, 365-372
- Henao-Restrepo AM, Longini IM, Egger M, et al. Efficacy and effectiveness of an RVSV-vectored vaccine expressing Ebola surface glycoprotein : interim results from the Guinea ring vaccination cluster-randomised trial. *The Lancet* 2015 ; 3865 : 857-866. Publication en ligne le 3 août 2015.
- Hadinegoro SR et coll. Efficacy and long-term safety of a dengue vaccine in regions of endemic disease. *The New England Journal of Medicine* 2015. Publié en ligne le 27 juillet 2015.
- Vaccine. La réticence des populations, un défi croissant pour les programmes de vaccination, 18 août 2015, 11, 43, 20.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS concernant les vaccins anticoquelucheux - septembre 2015. *REH*, 2015, 90, 433-460.
- OMS. Réduction de la douleur au moment de la vaccination. Note de synthèse : position de l'OMS – septembre 2015. *REH*, 90, 505-510.
- OMS. Couverture vaccinale. Aide-mémoire n°378. Septembre 2015.
- OMS. Activités de lutte et d'élimination de la rubéole et du syndrome de rubéole congénitale - Progrès réalisés à l'échelle mondiale 2000-2014. *REH*, 2015, 90, 510-516.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS à propos des vaccins contre l'encéphalite japonaise - février 2015. *REH* 2015, 90 : 69-88.
- OMS. Comité consultatif mondial sur la sécurité vaccinale, 2 et 3 décembre 2015. *REH* 2016 ; 91 : 21- 31.
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS à propos du vaccin antipaludique – janvier 2016. *REH* 2016 ; 91 : 33-52.
- XXI^e Actualités du Pharo 2015 – les vaccinations dans les pays en développement. Marseille 7,8 et 9 octobre 2015. *Bull Soc Pathol Exot* 2016 ; 109 : 51-60.
- Autran B, Launay O, Floret D. Vaccinations. EMC – Maladies infectieuses 2016 ; 1-14 [Article 8-002-Q-10].
- RTS,S Clinical Trials Partnership. Efficacy and safety of RTS,S/AS01 malaria vaccine with or without a booster dose in infants and children in Africa : final results of a phase 3, individually randomised, controlled trial. *Lancet*, 2015 Apr 23, pii:S0140-6736(15)60721-8.
- Autran B, Launay O, Floret D. Vaccinations. EMC – Maladies infectieuses 2016 ; 13(1) ;1-14 [Article 8-002-Q-10].
- OMS. Couverture vaccinale. Aide-mémoire. Août 2016.
- OMS. Note de synthèse de l'OMS sur le vaccin contre la dengue – juillet 2016. *REH* 2016 ; 91 : 349-364.
- OMS. Couverture de la vaccination systématique dans le monde. *REH* 2016 ; 91 : 537- 543.
- Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM et coll. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola-virus disease expressing Ebola virus surface glycoproteine : final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trail. *Lancet* 2016-Published online December 22, 2016 <http://dx.doi.org/10.1016/>
- OMS. Situation relative à l'introduction de nouveaux vaccins à l'échelle mondiale, septembre 2016. *REH* 2017 ; 91 :1-8.

- OMS. D'une côte à l'autre, l'Afrique s'unit pour combattre la menace de la poliomyélite. Communiqué conjoint de presse OMS/UNICET. 23 mars 2017
- OMS. Note de synthèse : position de l'OMS sur les vaccins antitétaniques -février 2017. REH 2017 ; 92 :53-76.
- OMS. Note de synthèse de l'OMS sur les vaccins contre la rougeole- avril 2017. REH 2017 ; 92 :205-227.-
- OMS. Vaccins contre les papillomavirus humains - note de synthèse de l'OMS, mai 2017. REH 2017 ; 92 : 241-268.
- OMS. Réunion du groupe stratégique consultatif d'experts sur la vaccination, avril 2017- conclusion et recommandations. REH 2017, 92, 301-320 (poliomyélite, choléra, Ebola