

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

**Soutenue publiquement le 19 janvier 2018
Par M Ajami Firas**

La vaccination du voyageur

Membres du jury :

Président : Madame Cécile-Marie Aliouat, Maître de Conférences en Parasitologie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Christophe Carnoy, Maître de Conférences en Immunologie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : Madame Annie Standaert, Maître de Conférences en Parasitologie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : Monsieur Ibrahima Aidara, Docteur en pharmacie, Lille.



Faculté de Pharmacie de Lille



3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX

☎ 03.20.96.40.40 - 📠 : 03.20.96.43.64

<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

Université de Lille

Président :	Jean-Christophe CAMART
Premier Vice-président :	Damien CUNY
Vice-présidente Formation :	Lynne FRANJIE
Vice-président Recherche :	Lionel MONTAGNE
Vice-président Relations Internationales :	François-Olivier SEYS
Directeur Général des Services :	Pierre-Marie ROBERT
Directrice Générale des Services Adjointe :	Marie-Dominique SAVINA

Faculté de Pharmacie

Doyen :	Bertrand DÉCAUDIN
Vice-Doyen et Assesseur à la Recherche :	Patricia MELNYK
Assesseur aux Relations Internationales :	Philippe CHAVATTE
Assesseur à la Vie de la Faculté et aux Relations avec le Monde Professionnel :	Thomas MORGENROTH
Assesseur à la Pédagogie :	Benjamin BERTIN
Assesseur à la Scolarité :	Christophe BOCHU
Responsable des Services :	Cyrille PORTA

Liste des Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALLORGE	Delphine	Toxicologie
M.	BROUSSEAU	Thierry	Biochimie
M.	DÉCAUDIN	Bertrand	Pharmacie Galénique
M.	DEPREUX	Patrick	ICPAL
M.	DINE	Thierry	Pharmacie clinique
Mme	DUPONT-PRADO	Annabelle	Hématologie
M.	GRESSIER	Bernard	Pharmacologie
M.	LUYCKX	Michel	Pharmacie clinique
M.	ODOU	Pascal	Pharmacie Galénique
M.	STAELS	Bart	Biologie Cellulaire

Liste des Professeurs des Universités

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	ALIOUAT	EI Moukhtar	Parasitologie
Mme	AZAROUAL	Nathalie	Physique
M.	BERTHELOT	Pascal	Onco et Neurochimie
M.	CAZIN	Jean-Louis	Pharmacologie – Pharmacie clinique
M.	CHAVATTE	Philippe	ICPAL
M.	COURTECUISSÉ	Régis	Sciences végétales et fongiques
M.	CUNY	Damien	Sciences végétales et fongiques
Mme	DELBAERE	Stéphanie	Physique
M.	DEPREZ	Benoît	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	DEPREZ	Rebecca	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	DUPONT	Frédéric	Sciences végétales et fongiques
M.	DURIEZ	Patrick	Physiologie
M.	FOLIGNE	Benoît	Bactériologie
M.	GARÇON	Guillaume	Toxicologie
Mme	GAYOT	Anne	Pharmacotechnie Industrielle
M.	GOOSSENS	Jean François	Chimie Analytique
M.	HENNEBELLE	Thierry	Pharmacognosie
M.	LEMDANI	Mohamed	Biomathématiques
Mme	LESTAVEL	Sophie	Biologie Cellulaire
M.	LUC	Gerald	Physiologie
Mme	MELNYK	Patricia	Onco et Neurochimie
M.	MILLET	Régis	ICPAL
Mme	MUHR – TAILLEUX	Anne	Biochimie
Mme	PAUMELLE-LESTRELIN	Réjane	Biologie Cellulaire
Mme	PERROY	Anne Catherine	Législation
Mme	ROMOND	Marie Bénédicte	Bactériologie
Mme	SAHPAZ	Sevser	Pharmacognosie
M.	SERGHÉRAERT	Eric	Législation
Mme	SIEPMANN	Florence	Pharmacotechnie Industrielle
M.	SIEPMANN	Juergen	Pharmacotechnie Industrielle
M	TARTAR	André	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WILLAND	Nicolas	Lab. de Médicaments et Molécules

Liste des Maîtres de Conférences - Praticiens Hospitaliers

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	BALDUYCK	Malika	Biochimie
Mme	GARAT	Anne	Toxicologie
Mme	GOFFARD	Anne	Bactériologie
M.	LANNOY	Damien	Pharmacie Galénique
Mme	ODOU	Marie Françoise	Bactériologie
M.	SIMON	Nicolas	Pharmacie Galénique

Liste des Maîtres de Conférences

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	ALIOUAT	Cécile Marie	Parasitologie
M.	ANTHERIEU	Sébastien	Toxicologie
Mme	AUMERCIER	Pierrette	Biochimie
Mme	BANTUBUNGI	Kadiombo	Biologie cellulaire
Mme	BARTHELEMY	Christine	Pharmacie Galénique
Mme	BEHRA	Josette	Bactériologie
M	BELARBI	Karim	Pharmacologie
M.	BERTHET	Jérôme	Physique
M.	BERTIN	Benjamin	Immunologie
M.	BLANCHEMAIN	Nicolas	Pharmacotechnie industrielle
M.	BOCHU	Christophe	Physique
M.	BORDAGE	Simon	Pharmacognosie
M.	BOSC	Damien	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	BRIAND	Olivier	Biochimie
Mme	CACHERA	Claude	Biochimie
M.	CARNOY	Christophe	Immunologie
Mme	CARON	Sandrine	Biologie cellulaire
Mme	CHABÉ	Magali	Parasitologie
Mme	CHARTON	Julie	Lab. de Médicaments et Molécules
M	CHEVALIER	Dany	Toxicologie
M.	COCHELARD	Dominique	Biomathématiques
Mme	DANEL	Cécile	Chimie Analytique
Mme	DEMANCHE	Christine	Parasitologie
Mme	DEMARQUILLY	Catherine	Biomathématiques
Mme	DUMONT	Julie	Biologie cellulaire
Mme	DUTOIT-AGOURIDAS	Laurence	Onco et Neurochimie
M.	EL BAKALI	Jamal	Onco et Neurochimie
M.	FARCE	Amaury	ICPAL
Mme	FLIPO	Marion	Lab. de Médicaments et Molécules
Mme	FOULON	Catherine	Chimie Analytique
M.	FURMAN	Christophe	ICPAL
M.	GELEZ	Philippe	Biomathématiques
Mme	GENAY	Stéphanie	Pharmacie Galénique
M.	GERVOIS	Philippe	Biochimie
Mme	GOOSSENS	Laurence	ICPAL
Mme	GRAVE	Béatrice	Toxicologie
Mme	GROSS	Barbara	Biochimie
M.	HAMONIER	Julien	Biomathématiques
Mme	HAMOUDI	Chérifa Mounira	Pharmacotechnie industrielle
Mme	HANNOTHIAUX	Marie-Hélène	Toxicologie
Mme	HELLEBOID	Audrey	Physiologie
M.	HERMANN	Emmanuel	Immunologie
M.	KAMBIA	Kpakpaga Nicolas	Pharmacologie
M.	KARROUT	Youness	Pharmacotechnie Industrielle
Mme	LALLOYER	Fanny	Biochimie
M.	LEBEGUE	Nicolas	Onco et Neurochimie
Mme	LECOEUR	Marie	Chimie Analytique
Mme	LEHMANN	Hélène	Législation
Mme	LELEU-CHAVAIN	Natascha	ICPAL
Mme	LIPKA	Emmanuelle	Chimie Analytique
Mme	MARTIN	Françoise	Physiologie
M.	MOREAU	Pierre Arthur	Sciences végétales et fongiques

M.	MORGENROTH	Thomas	Législation
Mme	MUSCHERT	Susanne	Pharmacotechnie industrielle
Mme	NIKASINOVIC	Lydia	Toxicologie
Mme	PINÇON	Claire	Biomathématiques
M.	PIVA	Frank	Biochimie
Mme	PLATEL	Anne	Toxicologie
M.	POURCET	Benoît	Biochimie
M.	RAVAUX	Pierre	Biomathématiques
Mme	RAVEZ	Séverine	Onco et Neurochimie
Mme	RIVIERE	Céline	Pharmacognosie
Mme	ROGER	Nadine	Immunologie
M.	ROUMY	Vincent	Pharmacognosie
Mme	SEBTI	Yasmine	Biochimie
Mme	SINGER	Elisabeth	Bactériologie
Mme	STANDAERT	Annie	Parasitologie
M.	TAGZIRT	Madjid	Hématologie
M.	VILLEMAGNE	Baptiste	Lab. de Médicaments et Molécules
M.	WELTI	Stéphane	Sciences végétales et fongiques
M.	YOUS	Saïd	Onco et Neurochimie
M.	ZITOUNI	Djamel	Biomathématiques

Professeurs Agrégés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	MAYES	Martine	Anglais

Professeurs Certifiés

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	HUGES	Dominique	Anglais
Mlle	FAUQUANT	Soline	Anglais
M.	OSTYN	Gaël	Anglais

Professeur Associé - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	DHANANI	Alban	Droit et Economie Pharmaceutique

Maîtres de Conférences ASSOCIES - mi-temps

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques
Mme	CUCCHI	Malgorzata	Biomathématiques
M.	FRIMAT	Bruno	Pharmacie Clinique
M.	GILLOT	François	Droit et Economie pharmaceutique
M.	MASCAUT	Daniel	Pharmacie Clinique
M.	ZANETTI	Sébastien	Biomathématiques
M.	BRICOTEAU	Didier	Biomathématiques

AHU

Civ.	NOM	Prénom	Laboratoire
Mme	DEKYNDT	Bérengère	Pharmacie Galénique
M.	PEREZ	Maxime	Pharmacie Galénique

Faculté de Pharmacie de Lille

3, rue du Professeur Laguesse - B.P. 83 - 59006 LILLE CEDEX
Tel. : 03.20.96.40.40 - Télécopie : 03.20.96.43.64
<http://pharmacie.univ-lille2.fr>

L'Université n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses ; celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Table des matières

I. Recommandations générales aux touristes.....	11
A. Les conseils en général.....	11
B. Le calendrier vaccinal à jour	13
II. L’histoire de la vaccination.....	16
A. La vaccination, une révolution de santé publique	16
B. Les vaccins obligatoires et recommandés.....	18
C. Les vaccins du voyageur, une ambiguïté vaccinale.....	19
III. Principe de la vaccination.....	20
IV. Les pathologies infectieuses à prévention vaccinale.....	21
A. Fièvre jaune	21
1. Histoire.....	22
2. Caractéristiques physiopathologiques	23
3. Vaccin préventif	24
B. Fièvre Typhoïde	26
1. Histoire.....	26
2. Caractéristiques physiopathologiques	27
3. Vaccin préventif	28
C. Méningite à méningocoque	30
1. Histoire.....	30
2. Caractéristiques physiopathologiques	30
3. Vaccin préventif	32
D. Hépatite A.....	34
1. Histoire.....	34
2. Caractéristiques physiopathologiques	34
3. Vaccin préventif	36
E. Hépatite B.....	37
1. Histoire.....	38
2. Caractéristiques physiopathologiques	39
3. Vaccin préventif	40
F. Encéphalite Japonaise	42
1. Histoire.....	42
2. Caractéristiques physiopathologiques	44
3. Vaccin préventif	45
G. Encéphalite à tique.....	47
1. Histoire.....	47
2. Caractéristiques physiopathologiques	48
3. Vaccin préventif	50
H. Tuberculose.....	52
1. Histoire.....	52
2. Caractéristiques physiopathologies	54
3. Vaccin préventif	56
I. Rage	57
1. Histoire.....	57
2. Caractéristiques physiopathologiques	59
3. Vaccin préventif	61
J. Leptospirose.....	64
1. Histoire.....	64
2. Caractéristiques physiopathologiques	65
3. Vaccin préventif	66

V. Le circuit de ces vaccins.....	68
Conclusion.....	71

Remerciements

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont permis de concrétiser cette thèse.
Je tiens plus particulièrement à remercier :

- Les membres du jury :
 - Madame Aliouat, d'avoir accepté d'intégrer et de présider mon jury de thèse.
 - Monsieur Carnoy, pour votre soutien, compréhension et supervision dans la rédaction de ma thèse.
 - Madame Standaert, pour votre gentillesse.
 - Monsieur Aidara, pour avoir accepté de faire parti de mon jury.
- Marcelline Mœurs et Nathalie Lefait, pour leurs relectures attentives et leurs précieuses corrections.
- Mon père, pour m'avoir fait grandir dans le meilleur des mondes malgré tout ce qu'on a vécu et d'avoir été un père si formidable. Merci de nous avoir, mes frères et moi toujours soutenus et de nous avoir permis de réaliser ce que l'on souhaitait. Il n'y a pas de mot pour définir ce que je pense de toi et je ne te remercierais jamais assez.
- Ma tante et mon oncle qui nous ont toujours soutenu et encouragé à faire de notre mieux.
- Mes frères Akil, Aymane et Hicham pour votre soutien, votre amour, votre présence.
- Sigrid, pour tout le bonheur que tu m'apportes, pour ton soutien tous les jours, pour ton sourire tous les matins, pour me rendre meilleur chaque jour.
- Mes amis, de m'avoir toujours encouragé et d'être présents dans ma vie.
- Le Centre Antipoison de Lille et toute son équipe, médecins, pharmaciens, étudiants pour avoir pris le temps de me former et de toujours avoir le sourire lors des gardes.

Introduction :

La vaccination est l'intervention de santé publique la plus efficace et la plus rentable qui soit. Elle est le moyen le plus sûr, le plus efficace et le moins coûteux pour se protéger contre les maladies infectieuses et certains types de cancers. Elle permet d'améliorer la qualité de vie des populations à risque en les prévenant des maladies infectieuses les menaçant.

Les vaccins sont incontestablement les traitements prophylactiques qui ont révolutionné la gestion des infections les plus meurtrières qu'on ait connues. Ils ont un double bénéfice. Dans un premier temps, ils procurent un bénéfice individuel en s'opposant à des agents infectieux. Puis, ils procurent un bénéfice collectif en limitant la circulation de ces agents. En plus de la vaccination, certaines mesures préventives doivent être respectées afin d'optimiser la protection contre les agents pathogènes. Cependant, nous pouvons remarquer qu'une fois la fin d'une épidémie annoncée, un retour à la normale se met en place avec l'abandon de ces mesures de protections. Alors que la fin de l'épidémie ne signifie pas l'absence de circulation du virus, de la bactérie ou du parasite mais plutôt un passage à un rythme faible et persistant. Il faut donc rester extrêmement vigilant.

Grâce à la mondialisation et à l'innovation scientifique, nous sommes en mesure d'étendre la vaccination à la population des pays en développement dans le but de leur fournir une meilleure protection vis-à-vis des maladies infectieuses mortelles. Cependant, le développement de nouvelles souches microbiennes avec de nouvelles particularités pose un réel problème en ce qui concerne la conception de traitements prophylactiques.

Pour les voyageurs qui souhaitent se rendre dans des régions où circule un agent infectieux, le conseil est plus difficile lorsque l'agent est inactif ou n'est que très peu actif (1). Il est donc très important d'insister sur ces conseils, sur les actes de prévention. Les voyageurs sont fréquemment victimes de problèmes de santé de toutes sortes. Un grand nombre de ces maladies peut être prévenu grâce à la vaccination.

I. **Recommandations générales aux touristes**

Le risque de décès par mois de voyage a été estimé à 1 pour 100 000 voyageurs selon le Bulletin Épidémiologique Hebdomadaire (1). Ce risque varie plus ou moins selon la destination, le contexte, la durée du voyage, les facteurs de risques individuels et le statut vaccinal antérieur. De plus différentes études considèrent que 15 à 70% des voyageurs tombent malades durant leurs séjours en fonction des types de voyages, destinations, durées et conditions des séjours. La diarrhée est le symptôme le plus fréquent, suivi des affections des voies respiratoires supérieures, dermatoses et fièvre.

A. Les conseils en général

Lors d'un voyage, outre la vaccination, certains conseils doivent être donnés et respectés afin de limiter au maximum tout risque de maladie et de propagation d'agents pathogènes.

1. L'hygiène

La prévention repose avant tout sur les mesures d'hygiène corporelle et alimentaire. En effet, une bonne hygiène permet d'éviter un bon nombre de pathologies. Lors d'un séjour dans une région où le niveau d'hygiène est bas, la vigilance des voyageurs doit être renforcée. Des mesures assez simples permettent de se protéger efficacement.

Il est primordial d'insister sur l'hygiène des mains dans un premier temps : se laver les mains avant les repas et avant toute manipulation d'aliment, laver les aliments avant de les consommer, ne consommer que de l'eau en bouteille capsulée ou rendue potable par ébullition ou en utilisant des désinfectants, éviter les glaçons, éviter les jus de fruits préparés de façon artisanale ou les aliments vendus dans la rue ; le lait doit être pasteurisé, il faut peler les fruits et bien cuire les aliments (1). Ces petits gestes peuvent permettre d'éviter la diarrhée du voyageur et d'autres risques infectieux liés à l'alimentation, risques qui touchent près de 30% des voyageurs lors d'un séjour de plus de trois semaines. Il ne s'agit généralement que d'un épisode aigu et bénin.

Une bonne hygiène permet également de se protéger partiellement contre la grippe humaine saisonnière. Cependant le moyen préventif le plus efficace reste la

vaccination antigrippale même s'il peut exister une différence entre les souches vaccinales présentes dans les vaccins disponibles et celles circulant dans les différents hémisphères. La grippe touche 1 personne sur 100 par mois de voyage à l'étranger (1). La vaccination antigrippale n'est pas une vaccination classique du voyageur car étant une infection saisonnière, le patient peut avoir des difficultés à se faire vacciner selon la saison du voyage.

Avoir une bonne hygiène corporelle et alimentaire est non seulement importante pour éviter une infection gastro-intestinale mais aussi pour ne pas contracter certaines infections comme le choléra, la fièvre typhoïde, l'hépatite A. Il est indispensable de se laver avec de l'eau et du savon régulièrement et de bien se sécher. En cas de blessure, il faut avoir le réflexe de laver, désinfecter, et couvrir afin de protéger la plaie.

Lors d'un séjour sur la plage, il faut protéger les parties du corps en contact avec le sable en ne marchant pas pieds nus et en ne s'allongeant pas directement sur le sable. Il existe en effet un risque d'infection par exemple à *Larva Migrans* cutanée ankylostomienne selon le pays visité. Il faut porter des chaussures fermées sur les sols boueux ou humides car dans ces milieux, l'anguillulose peut être contractée. Concernant les vêtements, il est fortement conseillé de ne pas les laisser sécher à l'extérieur afin d'éviter le développement de myiases, larves de mouches pouvant parasiter l'Homme. Au cas où il n'y a pas d'autres possibilités de séchage que l'exposition au soleil, il faudra insister sur le repassage des deux côtés et au fer très chaud des tissus qui seront en contact avec le corps afin de les éliminer. Ces recommandations sont importantes à suivre en Afrique, en Amérique du Sud et dans certaines régions d'Europe essentiellement.

2. Les situations à risque du voyageur selon certains modes de transport

Lors d'un voyage maritime, le mal de mer touche 30% de la population et a tendance à disparaître au bout de quelques jours. Il se caractérise par des nausées et dans des cas extrêmes, des vertiges. Il est fortement conseillé aux touristes marins de se faire vacciner au préalable contre la grippe et l'hépatite A notamment à cause des nombreuses escales effectuées par le bateau et le confinement des passagers.

L'avion est un facteur de risque de thrombose veineuse. Afin de limiter ce risque, il est fortement conseillé au patient à risque de s'hydrater régulièrement lors du vol, de

bouger fréquemment leurs jambes en se déplaçant dans l'avion, de porter une contention élastique de classe 2 au moins. L'avion est également un lieu où la population est confinée pendant plusieurs heures dans un environnement plus ou moins sec et donc il existe un fort risque de transmission microbienne et donc d'infection lors d'un transport aérien.

La vaccination, lorsque le vaccin existe est le moyen préventif le plus efficace de se protéger d'une infection lors d'un séjour à l'étranger et doit toujours être accompagnée de moyens de protection individuelle.

B. Le calendrier vaccinal à jour

La première étape du programme de vaccination est de s'assurer que les vaccins recommandés dans le calendrier vaccinal français sont bien à jour. Cette mise à jour est particulièrement importante pour les vaccins contre la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la coqueluche, la rougeole car ces infections peuvent encore être présentes selon le pays de destination.

Une fois les vaccins recommandés en France effectués, il faut vérifier les vaccins recommandés ou obligatoires à effectuer d'un point de vue administratif afin de pouvoir entrer dans le pays de destination. Par exemple le vaccin contre la fièvre jaune réalisé dans le cadre du règlement sanitaire international et effectué uniquement dans des établissements spécialisés est obligatoire pour entrer dans les zones endémiques (régions intertropicales d'Afrique et d'Amérique du Sud) et est indispensable pour s'en protéger. De même les vaccins contre les infections invasives à méningocoque sont recommandés pour les personnes se rendant dans des zones endémiques mais ils sont obligatoires pour l'obtention des visas pour l'Arabie Saoudite.

Les vaccins du calendrier vaccinal français ne représentent pas une barrière administrative pour l'entrée dans un pays mais ils sont fortement recommandés. En effet, certaines infections ont pu être éradiquées en France grâce à la vaccination mais elles sont encore présentes dans certaines régions du monde.

Le calendrier vaccinal que l'on va décrire est celui de 2017. Il est élaboré chaque année par le ministre chargé de la santé après avoir pris en considération l'avis du

Haut conseil de Santé Publique. Il fixe les recommandations vaccinales de la population vivant en France selon les tranches d'âge. Il établit également un calendrier de rattrapage pour les non vaccinés.

Le calendrier vaccinal 2017 (figure 1) comporte certaines modifications :

- Le BCG est recommandé au cours du 2e mois chez les enfants à risque, sauf pour les nouveau-nés de Guyane et de Mayotte, pour lesquels la vaccination est recommandée avant la sortie de la maternité.
- L'âge de la vaccination contre le méningocoque C est abaissé à l'âge de 5 mois avec une 2e dose à l'âge de 12 mois et un rattrapage possible jusqu'à 24 ans.
- La vaccination contre les papillomavirus humains est proposée aux hommes ayant des relations sexuelles avec des hommes (HSH) jusqu'à 26 ans. Chez les jeunes filles et les jeunes femmes non vaccinées antérieurement, le Haut Conseil de la santé publique recommande d'initier la vaccination par le vaccin nonavalent qui sera prochainement disponible (2).

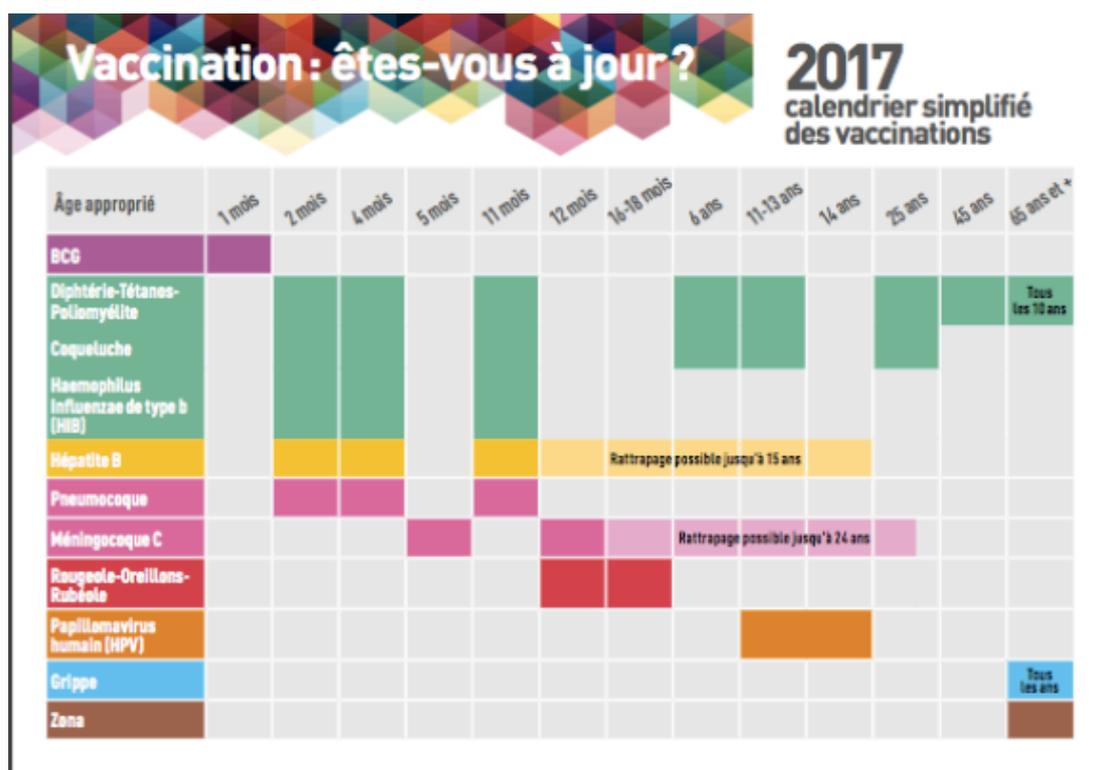


Figure 1 : Calendrier vaccinal français 2017

Il existe certains vaccins qui sont recommandés en France métropolitaine mais qui sont obligatoires dans les départements, les régions et les collectivités d'Outre-Mer ou pour certaines professions par exemple :

- La vaccination contre la fièvre jaune est obligatoire pour les enfants de plus de 12 mois et les résidents dans les départements de Guyane.

- La vaccination contre l'hépatite B est obligatoire pour certaines professions à risques telles que les professions de santé.
- La vaccination contre la fièvre typhoïde est obligatoire pour les personnes travaillant dans les laboratoires d'analyses médicales (3).

En 2018, le calendrier vaccinal subira plusieurs modifications vaccinales. Certains vaccins qui n'étaient que recommandés deviendront obligatoires. Aujourd'hui seule la diphtérie, la poliomyélite, et le tétanos sont obligatoires en France. En janvier 2018, la coqueluche, l'hépatite B, la rougeole, oreillon, la rubéole, méningocoque C, pneumocoque et *Haemophilus influenzae B* le deviendront.

La vaccination à l'officine ne concerne pour l'instant que la vaccination antigrippale saisonnière. Sa mise en œuvre a connu quelques rebondissements avant d'être validée par la loi de financement de la sécurité sociale en 2017. Elle permet la conduite de l'expérimentation de la vaccination à l'officine dans deux régions de la France pour commencer avant de s'étendre aux autres régions selon les résultats.

L'argument principal de la vaccination antigrippale en officine est la simplification de la vaccination. En effet, ce sera le pharmacien qui réalisera la délivrance du vaccin et qui, s'il le souhaite et s'il est formé, pourra vacciner le patient dans un local dédié. L'expérimentation repose sur une comparaison entre la France et d'autres pays dans lesquels les pharmaciens vaccinent déjà. En effet, dans les pays où la vaccination par le pharmacien d'officine est autorisée, on peut remarquer une nette amélioration de la couverture vaccinale de la population (4).

II. L'histoire de la vaccination

A. *La vaccination, une révolution de santé publique*

La vaccination est le plus grand succès de la santé publique. Grâce à elle, des millions de vies ont pu être sauvées dans le monde. Elle sauve encore chaque année 2 à 3 millions de personnes dans le monde selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) (5).

La vaccination a permis de stopper la transmission de nombreuses maladies infectieuses et d'en éliminer certaines. L'impact de la vaccination est encore plus important lorsqu'elle répond à une vaccination de groupe. En effet, elle assure dans un premier temps une protection individuelle en nous protégeant des infections ou du moins en atténuant les symptômes et la gravité de l'infection. Elle permet également une protection collective. En effet, lorsqu'un groupe de personne est vacciné, on réduit la transmission et la propagation de la maladie et donc les personnes les plus à risque ont moins de chance de contracter l'infection (6).

Grâce à la vaccination, la variole a totalement disparu dans le monde et la poliomyélite a disparu en France (6). Les infections prévenues par la vaccination (le tétanos, la coqueluche, les oreillons, les méningites et septicémie à méningocoque) sont des infections difficiles à traiter qui ne possèdent pas toujours de traitement efficace. Ces dernières possèdent des risques importants de complication vitale qui peuvent laisser des séquelles.

1. Des siècles de découverte

En 1796-1798, c'est Edward Jenner, médecin anglais, qui arrive à protéger des humains pour la toute première fois contre une infection transmissible, la variole, en introduisant par scarification du pus de la vaccine. L'objectif était de provoquer une infection bénigne chez la personne inoculée dans le but de lui procurer une protection à vie (7)(8).

En 1881, Pasteur énonce pour la première fois le principe de la vaccination : « des virus affaiblis ayant le caractère de ne jamais tuer, de donner une maladie bénigne qui

préserve de la maladie mortelle ». Quatre ans plus tard, il met au point un vaccin humain à virulence atténuée “artificielle“ contre la rage. En 1878 Pasteur avait découvert un vaccin contre le choléra chez les poules en les “contaminant“ avec du choléra atténué. Dans un premier temps, les poules tombèrent légèrement malades, puis guérirent en s’immunisant contre une potentielle future infection. Le 6 juillet 1885, Pasteur réalisa sa première vaccination humaine contre la rage sur un enfant. Cependant contrairement à l’aspect préventif des vaccins, cette vaccination eut lieu après l’exposition. Elle fut protectrice quand même car le virus de la rage progresse lentement.

Jusqu’à présent, les scientifiques continuent leurs recherches pour découvrir de nouveaux vaccins contre d’autres souches infectieuses.

2. Des résultats extraordinaires

En 1796-1798, Jenner découvrait pour la première fois la vaccination contre la variole. Il a fallu attendre de nombreuses années avant que vacciner contre la variole ne devienne systématique. Ce ne fut qu’en 1958 que l’Organisation Mondiale de la Santé décida de vacciner contre la variole toutes les populations dans des pays endémiques. Dans les années qui suivirent, le programme fut renforcé. Et c’est en 1980 soit 22 années après la première grosse vague de vaccination que l’OMS annonce l’éradication de la variole dans le monde entier (Tableau 1) (8). Le dernier cas de variole a été observé en Somalie en 1977 (9).

Concernant la poliomyélite, le vaccin a été découvert en 1954 et il a fallu attendre quatre années soit en 1958 pour que la France décide de l’introduire dans son schéma vaccinal. La vaccination a été rendue obligatoire en juillet 1964. D’après le dernier point de vue de l’Institut de veille sanitaire, l’InVS, le dernier cas de poliomyélite autochtone date de 1989 et le dernier cas importé remonte à 1995 grâce à la vaccination. Au niveau mondial, 25 ans après le lancement de l’Initiative Mondiale pour Éradiquer la Poliomyélite avec la vaccination, on est passé de 125 pays endémiques en 1988 à 3 pays endémiques en 2013.

Le groupe de travail international du Centre Carter pour l’élimination des maladies infectieuses a déclaré en 2008 que six maladies supplémentaires pourraient bientôt être éradiquées : la filariose lymphatique *Dracunculus medinensis*, le ténia du porc, la

poliomyélite, la rougeole, les oreillons, la rubéole. Les quatre derniers de la liste sont sur la voie de l'éradication grâce notamment aux différentes campagnes de vaccinations et le caractère obligatoire de ces vaccins dans certains pays (10).

Tableau 1 : Les résultats de la vaccination en 1996 sur certaines infections selon l'Unicef (11).

	Nombre annuel de décès (tous âges) si pas de vaccination	Décès évités	Décès survenus	% de décès évités
Variole	5 000 000	5 000 000	--	100
Diphthérie	260 000	223 000	37 000	86
Coqueluche	990 000	630 000	360 000	64
Rougeole	2 700 000	1 600 000	1 100 000	60
Tétanos néonatal	1 200 000	700 000	500 000	58
Hépatite B	1 200 000	400 000	800 000	33
Tuberculose	3 200 000	200 000	3 000 000	6
Poliomyélite (paralysés à vie)	640 000	550 000	90 000	86
Paludisme/autres parasitoses	2 200 000	--	2 200 000	0
VIH/MST	1 300 000	--	1 300 000	0
Diarrhée/fièvres entériques*	3 000 000	--	3 000 000	0
Infections respiratoires aiguës	3 700 000	--	3 700 000	0

B. Les vaccins obligatoires et recommandés

La différence entre les vaccins obligatoires et recommandés ne repose pas sur leur efficacité, leur sécurité ou leur intérêt général. Elle repose sur l'histoire de la vaccination française. En effet, on peut remarquer que les premiers vaccins découverts furent obligatoires en France afin de les rendre accessibles à tous dans le but de voir disparaître ces maladies. Les vaccins obligatoires permettent de combattre des infections transmissibles qui constituaient alors des fléaux sanitaires comme la diphtérie, le tétanos, la poliomyélite, la tuberculose et la variole.

Les vaccins recommandés sont tout aussi efficaces et importants pour la santé publique mais ils n'ont pas été rendus obligatoires. L'état pensait que cela n'affecterait pas leur utilisation, chacun étant responsabilisé sur sa propre santé (6). Les vaccins

permettent également de combattre des infections mortelles comme la méningite et le cancer du col de l'utérus. Ces derniers étant des vaccins découverts plus récemment.

Certains vaccins comme le BCG eurent le statut de vaccins obligatoires avant d'être des vaccins recommandés. Le BCG découvert en 1921 eut le statut de vaccin obligatoire en 1950 et en 2007, les autorités décidèrent de lui retirer le statut d'obligatoire pour le statut de vaccin recommandé aux enfants à risque. En effet l'incidence de la tuberculose en France avait fortement baissée (11)(12). La vaccination contre la variole n'est plus réalisée en France depuis 1984 étant donné l'éradication complète de la pathologie.

Cette distinction des statuts a des conséquences administratives. En effet, les vaccins obligatoires sont indispensables à l'inscription des enfants en collectivité tandis que les vaccins recommandés ne le sont pas.

Les vaccins obligatoires et recommandés à jour sont la première étape avant d'entreprendre un voyage à l'étranger. Certaines infections qui ont disparu en France grâce à la vaccination peuvent encore exister dans d'autres pays. Il faut donc s'en protéger et être vigilant car il peut y avoir une recrudescence de ces pathologies.

C. Les vaccins du voyageur, une ambiguïté vaccinale.

A l'inverse des vaccins obligatoires ou recommandés, les vaccins destinés spécifiquement aux voyageurs font l'unanimité, les voyageurs prenant conscience de la nécessité d'être protégés d'infections qui existent sur les lieux de villégiature. En effet, la présence de la pathologie dans la région du voyage rend le rapport bénéfice/risque favorable à la vaccination car en se faisant vacciner, les touristes savent concrètement contre quelles infections ils sont protégés.

On peut s'interroger sur l'attitude qui consiste à remettre en cause l'intérêt de vaccins dont l'efficacité et la sécurité sont bien établies et prouvées, tout en demandant à la communauté scientifique des vaccins efficaces contre la chikungunya, zika et Ébola. Ces maladies n'ont toujours pas de vaccins pour protéger la population locale et les voyageurs qui se rendent dans ces contrées. Quand on découvrira des vaccins efficaces contre ces infections et qu'elles auront presque disparu, les vaccins seront -

ils également remis en cause ? (1). Des vaccins contre le paludisme et la dengue ont été récemment autorisés afin de protéger la population locale uniquement.

III. Principe de la vaccination

La vaccination anti-infectieuse consiste à faire pénétrer dans l'organisme une préparation antigénique dérivée, ou similaire, à une partie de l'agent infectieux. C'est-à-dire une protéine immunogène afin d'activer le système immunitaire et de présenter l'antigène à l'organisme. Cette présentation au système immunitaire permet de produire une réponse immunitaire spécifique et réactive, capable de protéger l'organisme contre une possible future infection naturelle et donc de développer une protection active spécifique contre un agent infectieux avant toute exposition, à travers une réponse immunitaire plus rapide et plus importante. La vaccination induit également une mémoire immunitaire afin de protéger sur le long terme l'organisme.

Les vaccins ont pour but d'activer ces réactions immunitaires en mimant les caractéristiques immunogènes des agents pathogènes, tout en évitant une infection potentiellement mortelle. Ainsi, si l'organisme est un jour confronté à l'infection, il pourra se défendre grâce à la mémoire immunitaire et à la réactivité induites par la vaccination.

A travers la stimulation antigénique, la vaccination permet de différencier les lymphocytes B en plasmocytes qui produiront des anticorps spécifiques à un antigène. Les anticorps sont des immunoglobulines qui ont une spécificité et une affinité importante vis-à-vis d'un antigène. Ils ont donc la capacité de reconnaître des structures antigéniques spécifiques qui sont généralement positionnées à la surface du pathogène. Là, ils s'y fixent et les neutralisent.

Ainsi la vaccination permet une mise en place plus rapide des moyens de défenses naturelles et spécifiques à l'infection pour éviter son développement. La vaccination protège l'individu vacciné en évitant une possible infection ou du moins en atténuant ces manifestations (13).

Il existe deux principaux types de vaccins :

- Les vaccins vivants atténués tels que le vaccin pour la rougeole, rubéole, et les oreillons peuvent encore se multiplier une fois injectés et donc ils peuvent être responsables d'une réaction locale bénigne.
- Les vaccins inactivés comme ceux de l'hépatite B, pneumocoque, HPV ne peuvent pas se multiplier car leurs antigènes sont inactivés mais permettent quand même de développer une réponse adaptée et protectrice.

IV. Les pathologies infectieuses à prévention vaccinale

Un calendrier vaccinal est publié chaque année en France par le ministère de la santé afin d'améliorer la couverture vaccinale vis-à-vis des infections à risque. Ce calendrier prend en compte les risques potentiels encourus par la population française en France.

Avoir le calendrier vaccinal à jour est la première étape afin de préparer au mieux un voyage. Il doit cependant être complété par une série de vaccins dans le but d'élargir la protection à certaines infections potentiellement mortelles et à risques de séquelles selon les régions ou pays visités. Ces maladies sont généralement inexistantes en France et leurs vaccins ne sont pas recommandés par le calendrier vaccinal. Il y a donc de fortes probabilités que le patient ne soit pas vacciné contre elles.

Il faudra donc au patient se renseigner sur les différents vaccins à réaliser avant un départ à l'étranger auprès de son médecin traitant ou avec des médecins spécialisés.

A. Fièvre jaune

La fièvre jaune est une zoonose due au virus amaril. Elle est responsable de 200 000 cas par an dans le monde dont 30 000 décès (14).

1. Histoire

La fièvre jaune a été décrite pour la première fois au milieu du XVI^e siècle au Yucatan au Mexique. Le virus a affecté l'Amérique tropicale du XVI^e au XIX^e siècle et sévit aujourd'hui dans les régions tropicales d'Amérique et d'Afrique où elle est endémique. La maladie n'a jamais atteint l'Asie. Le virus responsable de sa transmission est un arbovirus isolé en 1927 simultanément au Ghana et au Sénégal, à l'institut Pasteur de Dakar.

L'Afrique est le continent qui recense le plus grand nombre de cas avec 95% des cas dans le monde. Les infections étaient initialement limitées à la savane et à la bordure de forêt mais de nos jours les épidémies gagnent de plus en plus les grandes villes. En Amérique du Sud, la maladie avait disparu dans la première moitié du XX^e siècle avant de réapparaître en 2003 en Colombie avec un retour en force des moustiques vecteurs.

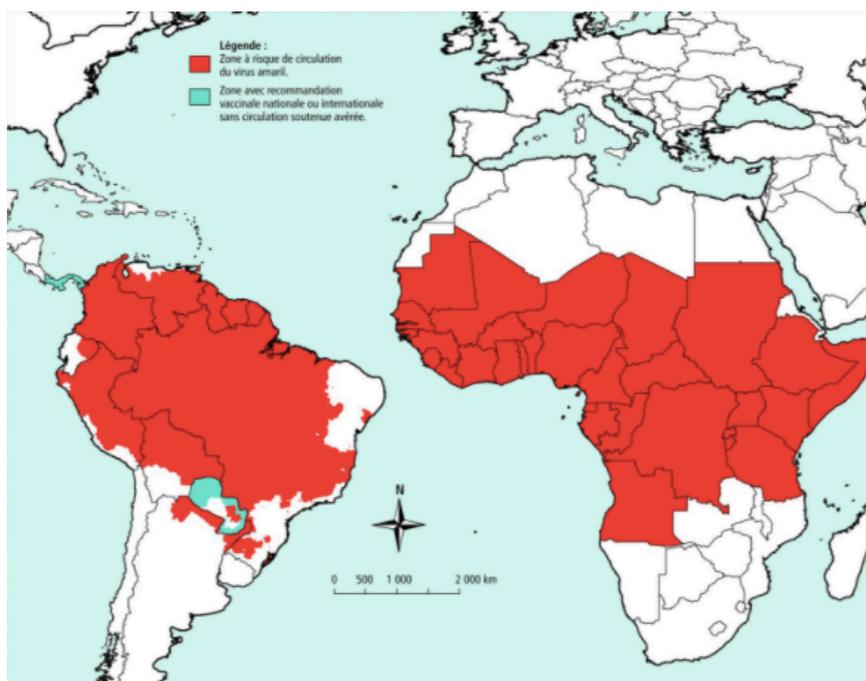


Figure 2 : Régions à risque de fièvre jaune d'après l'OMS (14)

L'Afrique de l'Ouest, l'Afrique central, l'Américain centrale et du Sud (Figure 2) sont les régions les plus touchées par le virus amaril. Plusieurs cas de fièvre jaune d'importation ont été recensés notamment chez des touristes non vaccinés et qui ont été infectés en zone endémique. Des cas mortels ont été observés en 1999 en Allemagne et aux États Unis, respectivement de retour de Côte d'Ivoire et du Venezuela ainsi qu'un cas en 2001 en Belgique de retour de Gambie. Le

réchauffement climatique pourrait accélérer la migration des moustiques capables de transmettre la fièvre jaune voir d'autres zoonoses dans l'hémisphère nord ou l'extension est déjà fortement favorisée par les échanges commerciaux.

2. Caractéristiques physiopathologiques

Le virus amaril appartient à la famille des flaviviridae et se transmet suite à la piqûre d'un insecte vecteur appartenant au genre *Aedes* en Afrique ou *Haemagogus janthinomys* en Amérique du Sud. Le genre *Aedes* appartient à la famille des Culicidae. Ces moustiques vivent généralement en savane ou en bordure de forêt mais ils ont tendance à migrer vers la ville grâce à des nouveaux gîtes comme les vieux pneus ou les bidons d'eau. Les moustiques piquent en journée. Le moustique à l'origine des épidémies urbaines est *Aedes aegypti* qui est également le vecteur d'autres arboviroses telle que la dengue.

Ce virus se transmet également aux singes en forêt ce qui permet d'entretenir le virus via un cycle moustique-singe-moustique auquel l'homme ne participe pas naturellement. Les singes d'Amérique du Sud sont particulièrement sensibles à l'infection contrairement aux singes d'Afrique qui y survivent. L'éradication totale de cette maladie n'est donc pas possible.

L'infection se caractérise chez l'homme par une hépatonéphrite grave dans sa forme la plus sévère. Après une période d'incubation d'une semaine, la maladie débute avec une fièvre, des frissons, des douleurs musculaires et des maux de tête. Ces symptômes font penser alors à une grippe, à la dengue ou au paludisme. Les symptômes de la maladie sont caractérisés par une allure cyclique contenant deux phases séparées par une légère amélioration au 3^{ème} -4^{ème} jour.

Des formes graves peuvent se développer dans 15% des cas. Au bout de trois jours, une diminution des symptômes apparaît avant l'apparition d'un syndrome hémorragique avec des vomissements de sang noir, d'un ictère et de troubles rénaux. Les symptômes qui suivent sont une phase de délire, de convulsion puis un coma. A ce stade, la mort survient dans 50 à 80% des cas. La mort survient généralement au bout de six à dix jours après le début des symptômes (15).

Il n'existe aucun traitement spécifique contre la fièvre jaune. Le repos, l'administration d'antipyrétiques, antiémétiques, d'antalgiques et une réhydratation sont les seules armes pour combattre la maladie (16). Un vaccin efficace et sans danger existe pour lutter contre cette infection.

3. Vaccin préventif

Dès 1932, cinq ans après avoir isolé le virus amaril, l'Institut Pasteur de Dakar a rendu possible la vaccination en utilisant une souche vivante atténuée administrable par scarification. Ce vaccin a permis de faire disparaître la fièvre jaune épidémique en Afrique francophone mais il pouvait entraîner des cas de syndromes neuroméningés. Étant donné les potentiels effets indésirables de ce vaccin, il fut de moins en moins utilisé à partir de 1960 avant que l'Institut Pasteur de Dakar ne décide d'arrêter sa production en 1982. Ce vaccin avait l'avantage de résister à la chaleur et donc pouvait être utilisé sans respecter la chaîne du froid.

En 1936, l'Institut Rockefeller aux États-Unis a mis au point un deuxième vaccin contre le virus amaril préparé à partir du virus atténué par passage sur un embryon de poulet. Ce vaccin a été rendu thermostable par une équipe de l'Institut Pasteur de Paris. Ce 2^{ème} vaccin possède une très bonne efficacité et une sécurité d'emploi adéquate.

La réglementation sanitaire internationale a longtemps préconisé une vaccination antiamarile tous les 10 ans. Cependant le Groupe Stratégique Consultatif d'Experts sur la vaccination de l'OMS est arrivé en 2013 à la conclusion qu'une dose unique du vaccin contre la fièvre jaune conférait une immunité à vie contre la maladie. La réglementation qui prend en compte le fait qu'une seule dose de vaccin suffit, est entrée en vigueur en juin 2016. Les certificats de vaccination contre la fièvre jaune sont maintenant valables sans limitation de durée (17).

Le vaccin peut être réalisé à partir de 9 mois chez l'enfant se rendant dans un pays à risque. Exceptionnellement, il peut se faire à 6 mois si le nourrisson doit séjourner en zone endémique. Étant donné que le vaccin utilise un virus vivant, celui-ci est déconseillé chez la femme enceinte. Cependant en raison de la gravité de l'infection, la vaccination contre la fièvre jaune possède un rapport bénéfice risque en faveur de la vaccination et est donc justifié quelque soit le trimestre de grossesse si le voyage ne peut être reporté. Le vaccin antiamaril est contre-indiqué chez les personnes immunodéprimées. Cette contre-indication peut cependant être nuancée selon le

degré d'immunodépression après avis du spécialiste qui suit le patient et d'un centre de vaccinations internationales (1).

Lorsqu'un autre vaccin à virus vivant est envisagé, un délai de 28 jours minimum doit être respecté sauf si un départ imminent doit avoir lieu et dans ce cas, les deux vaccins peuvent être administrés sans délais (18). De même une étude récente révèle que l'utilisation simultanée du vaccin antiamaril et le potentiel futur vaccin contre la dengue ne présente aucune perte d'efficacité (19).

La vaccination contre la fièvre jaune est la seule vaccination obligatoire pour les voyageurs souhaitant se rendre en zone endémique intertropicale d'Afrique ou d'Amérique du Sud. Elle doit être réalisée au moins 10 jours avant le départ. Elle peut être exigée par certains pays même en cas de simple transit. La vaccination doit être inscrite dans un certificat de vaccination international signé par un clinicien d'un centre de vaccination homologué en précisant le numéro de lot du vaccin injecté.

Une revue a résumé le profil de sécurité du vaccin antiamaril Stamaril en étudiant tous les effets indésirables déclarés qui ont fait suite à la vaccination de 1993 à 2010 soit 276 millions de doses injectées. La revue a pris en compte les cas de maladie viscérotrope, neurotrope et les populations à risque. Le résultat confirme que le profil de sécurité du vaccin dans la pratique d'une vaccination de routine est conforme au résumé des caractéristiques du produit et donc que la vaccination en routine est sûre et efficace (20).

Cependant avec la montée des mouvements « anti-vaccin », on peut remarquer une recrudescence de cas de fièvre jaune dans des régions où le virus avait été éradiqué. En effet, le 09 août 2017, une femme est morte de la fièvre jaune en Guyane. Cette dame aurait contracté le virus le long d'un fleuve à la frontière brésilienne. Le dernier cas de fièvre jaune recensé remontait à 1998. La dame n'était pas vaccinée, aussi l'agence régionale de santé a-t-elle rappelé la nécessité de se faire vacciner contre la fièvre jaune sachant que le vaccin est la principale mesure de prévention contre la maladie. Ce décès nous montre que même si le virus est éradiqué dans un pays, la baisse de notre vigilance et de nos moyens de préventions peut causer la réapparition et la réactivation du virus des années après sa disparition (21). De même le décès de fièvre jaune d'un voyageur néerlandais non vacciné de retour du Suriname le 13 mars 2017 conforte la nécessité de la vaccination chez le touriste (22).

B. Fièvre Typhoïde

La fièvre typhoïde est une maladie infectieuse potentiellement mortelle en l'absence de traitement. La fièvre typhoïde touche chaque année 20 millions de personnes pour près de 200 000 décès par an (23).

1. Histoire

Pierre Bretonneau fut le premier médecin à avoir décrit l'infection en 1818 et Dr William Budd le premier médecin à traiter cette infection en 1838. La bactérie fut décrite pour la première fois par Karl Joseph Eberth en 1880 comme un bacille d'où son surnom de « bacille d'Eberth ». Cependant ce n'est qu'en 1896 que Almroth Édouard Wright a développé le premier vaccin contre la typhoïde qui n'était destiné qu'à un usage militaire (24) (25).

Cette infection à transmission oro-fécale survient essentiellement dans les régions du monde où l'hygiène est précaire notamment dans les pays en voie de développement comme dans le sous-continent indien et l'Asie du Sud-Est, l'Afrique et l'Amérique latine (1) (Figure 3).

L'incidence de la maladie en France est en constante diminution depuis le dernier pic épidémiologique observé en 1949. Le nombre de cas observés en France depuis 1993 est stable et inférieur à 0,13 cas pour 100 000 habitants dont la majorité (73%) est survenue suite à un séjour en pays endémique. Cependant la France présente encore de rares cas autochtones comme ceux survenus en 2003 et 2006 à Paris et 2009 à Tourcoing. Cela signifie que même si les épisodes de fièvre typhoïde sont rares, des cas autochtones sont toujours possibles même en l'absence de voyage (15,24).



Figure 3 : Régions à risque pour la fièvre typhoïde en 2004 d'après l'OMS

L'incidence dans les pays en voie de développement est de 540 cas pour 100 000 habitants (23).

2. Caractéristiques physiopathologiques

La bactérie en cause est *Salmonella enteritica*, sérovar Typhi de la famille des entérobactéries à gram négatif, anaérobie facultatif spécifique de l'espèce humaine. L'infection se caractérise par une septicémie dont le point de départ est le tube digestif et dont les germes se dispersent par voie lymphatique.

Une fois ingérés, les bacilles d'Eberth sont phagocytés par les macrophages dans lesquels ils se multiplient et rejoignent les ganglions mésentériques. Lors de leur multiplication, quelques bacilles vont gagner le système sanguin mais la plupart vont être détruits dans les ganglions lymphatiques. Leur lyse est responsable de la libération d'endotoxines qui vont gagner les terminaisons nerveuses du système neurovégétatif abdominal. Ces terminaisons nerveuses imprégnées vont créer des lésions intestinales. Celles-ci permettront à la bactérie de coloniser le tube digestif. L'endotoxine a la capacité de se fixer au niveau du myocarde ou sur les centres nerveux du diencephale et ainsi d'y créer des lésions mortelles.

La contamination fait suite en général à l'ingestion d'eau ou d'aliments ayant subi une contamination fécale d'origine humaine ou résulte d'une transmission directe de personne à personne ; la contamination est accentuée par des conditions de vie précaires. Lors de la première guerre mondiale de 1914 à 1915, cette maladie surnommée la maladie des mains sales a fait plus de 15 000 morts dans les tranchées.

Une période d'incubation asymptomatique d'une à trois semaines est nécessaire avant de pouvoir observer le passage dans le sang de la bactérie et les différents symptômes cliniques.

Cette maladie se manifeste cliniquement par une fièvre continue accompagnée d'un mal de tête, d'anorexie, de torpeur, de douleurs abdominales avec des diarrhées ou constipations. La fréquence de ces signes est très variable. Le seul symptôme qui est constant au début de la maladie est la fièvre en plateau datant de plus de 7 jours (tableau 2). Le taux de mortalité est de 10% en l'absence de traitement antibiotique.

La majorité des cas se manifeste à travers une forme bénigne où l'état reste stationnaire pendant quelques jours puis la convalescence dure plusieurs semaines. Cependant certains cas peuvent être beaucoup plus graves avec des complications cardiaques, nerveuses et intestinales (23)(26). Les complications n'apparaissent en général qu'au bout de la 3^{ème} semaine avec des péritonites, cholécystites, hémorragies digestives, myocardites et ostéites.

Tableau 2 : fréquence des symptômes et signes de la fièvre typhoïde (26)

Lieu	Abidjan (A)	Marseille (A)	Antananarivo (E)	Haïti (A)	Libreville (A)	Dakar (A+E)*	Parakou
Date	1976-1980	1978-1983	1982-1984	1988-1991	1992-1996	1995-2002	2005-2007
Nombre de cas	213	73	97	217	150	70	135
Fièvre	100	100	100	100	100	97	83
Céphalées	65	60	44	41	50	50	128
Diarrhée	32	63	35	64	67	49	35
Nausées, vomissements	16	41	33	45	33	71	66
Constipation	12	21	21	12	20	-	-
Splénomégalie	36	31	10	0,9	10	10	-
Taches rosées	-	7	-	-	0,7	-	-
Pouls dissocié	51	68	9	-	87	31	-
Tuphos	7	-	10	14,7	17	-	-

(A) : adultes, (E) : enfants.
- le tableau général est similaire entre adultes et enfants

Une antibiothérapie adaptée permet de réduire fortement le risque de mortalité mais des souches de plus en plus résistantes aux antibiotiques commencent à apparaître. En Asie du Sud par exemple 90% des souches isolées ont maintenant une sensibilité diminuée aux fluoroquinolones qui sont pourtant le traitement de première intention (23).

Il peut être noté qu'il existe des porteurs sains de cette bactérie. En effet, certaines personnes guéries, vont continuer à héberger *Salmonella Typhi* au niveau de leur vésicule biliaire, bactéries qui peuvent être à l'origine d'une seconde infection.

3. Vaccin préventif

La principale mesure de prévention est la lutte contre le péril fécal et une surveillance épidémiologique avant tout séjour dans une zone endémique. Le risque de contamination peut être enrayé par des mesures d'hygiène telles qu'une distribution d'eau de qualité dont une distribution d'eau potable, le traitement des eaux usées, le

contrôle des zones de récolte des coquillages, la pasteurisation des aliments et le respect d'une hygiène stricte dans le milieu de la restauration (épidémies à Paris en 2003 et 2006) (27).

Un vaccin efficace et sans danger permet de se protéger contre la fièvre typhoïde, de protéger son entourage et de lutter contre les résistances aux antibiotiques. Nous avons pu voir que les rares cas de fièvre typhoïde qui sont recensés en France sont généralement des cas importés. Il est donc important de se faire vacciner avant tout séjour en zone endémique afin de se protéger et d'éviter la propagation de la bactérie en France au retour.

Le vaccin anti typhoïde est bien toléré par la population lors d'une vaccination de routine. Il ne nécessite qu'une injection à réaliser pour les voyageurs avant tout séjour dans les zones à risques. L'immunité apparait environ 2 à 3 semaines après la vaccination et ne dure que 3 ans. De plus le taux de protection n'est que de 60% d'où la nécessité d'un respect strict des consignes d'hygiène même en cas de vaccination.

Deux vaccins sont actuellement disponibles en France : Typhim® et Typherix®. Les deux vaccins sont composés de polyside capsulaire comportant l'antigène Vi de *Salmonella* Typhi souche Ty2. Typherix® est en rupture de stock depuis 2012 mais le laboratoire GSK a mis à disposition de septembre 2016 et jusque septembre 2017 un stock limité de vaccin pour les établissements de santé et les centres de vaccination internationaux (28).

Les deux vaccins sont réalisables dès l'âge de deux ans en particulier pour les voyageurs en zones endémiques, les migrants, les militaires et personnels de santé. La grossesse ne constitue pas une contre-indication à la vaccination étant donné les possibles complications de l'infection. Ces deux vaccins ne sont pas remboursés par la sécurité sociale.

Il existe un autre vaccin Vivotif® Ty21a non disponible en France qui est un vaccin vivant administré par voie orale. Il se compose d'une gélule contenant une souche de *Salmonella* Typhi atténuée. Ce vaccin par voie orale offrirait 7 ans de protection et non 3 ans mais l'âge de la vaccination débute à 6 ans et non à 2 ans. Les gélules sont à prendre un jour sur deux pendant 7 jours soit 4 gélules à distance des repas au moins une semaine avant le départ. Ce vaccin se conserve à des températures comprises

entre 2 et 8°C (29) (30). En cas d'exposition prolongée ou répétée à la fièvre typhoïde, une deuxième cure de 4 gélules est possible tous les 7 ans malgré l'absence de données sur la revaccination avec Vivotif®.

Une association contenant des souches vaccinales contre la fièvre typhoïde et l'hépatite A est également disponible sous le nom de Tyavax® qui n'est utilisable que chez l'adulte de 16 ans et plus.

C. Méningite à méningocoque

Neisseria meningitidis est une bactérie responsable de près de la moitié des méningites bactériennes de l'enfant de 0 à 18 ans avec un taux de mortalité à 10% et un fort potentiel épidémique. Plus des 2/3 des cas surviennent avant l'âge de 5 ans. Les infections méningococciques touchent près de 500 000 personnes par an dans le monde selon l'OMS avec une incidence de 1 à 3 cas pour 100 000 habitants dans les pays industrialisés. Cependant 5 à 10% de la population sont des porteurs sains (31).

1. Histoire

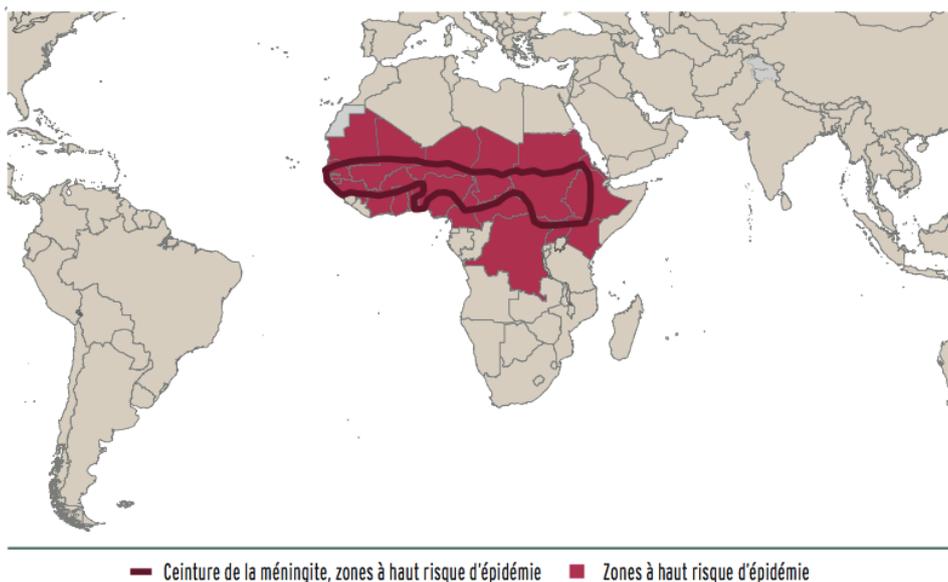
La méningite à méningocoque a été décrite pour la première fois par trois médecins Gaspard Vieusseux, Andre Matthey, et Elisa North suite à la première épidémie de méningite à Genève en 1805 (32). La première épidémie décrite en Afrique a eu lieu en 1840 puis l'épidémie est devenue de plus en plus fréquente au XXe siècle. Ce n'est qu'en 1887 que Anton Vaykselbaum a décrit les bactéries méningocoques et les a reliées au tableau clinique de méningite.

2. Caractéristiques physiopathologiques

Il existe douze sérogroupes de *Neisseria meningitidis* qui sont décrits selon la composition de la capsule bactérienne. Les sérogroupes A, B, C, Y et W sont à l'origine de 99% des cas d'infection invasive. Ce sont des bactéries exclusivement humaines. Le séro groupe A est responsable des épidémies touchant des centaines de milliers de personnes dans la ceinture de Lapeyssonnie allant de l'Éthiopie au Sénégal (Figure 4). Ce séro groupe survient pendant la saison sèche où prédomine le harmattan. Le séro groupe A est également présent en Asie.

Les souches du sérotype W sont-elles isolées au Burkina Faso, Niger, au nord du Cameroun, au Togo, et en Afrique du Sud également. Ces souches sont également responsables des épidémies en Arabie Saoudite lors du pèlerinage de la Mecque. L'obligation de vaccination pour les pèlerins a interrompu les épidémies récurrentes en Arabie Saoudite.

Les souches du sérotype X sont également isolées au Niger, Ghana et au Togo tandis que ceux du groupe B provoquent des cas sporadiques en Europe et en Amérique. Le groupe C est à l'origine de petites épidémies en Amérique, Europe et Asie (31). Il n'existe pas de vaccin disponible contre le sérotype X.



* Des cas de méningite à méningocoque se produisent partout dans le monde.

Figure 4 : régions à haut risque de méningite à méningocoque en 2009 d'après l'OMS

La France a connu entre 2010 et 2015, entre 426 cas et 583 cas annuels d'infections graves à méningocoque. Le sérotype B est le plus représenté avec 64% des cas, suivi par les sérotypes C avec 22%, Y avec 9% et W avec 5% des cas. Les sérotypes B, C, Y et W135 représentent les souches prédominantes dans les pays industrialisés tandis que le sérotype A touche essentiellement l'Afrique avec la ceinture méningitique.

L'habitat naturel de ces trois espèces bactériennes est le rhinopharynx de l'homme. Suite à une infection locale, respiratoire ou ORL, les bactéries ont la capacité de se retrouver dans le sang et éventuellement de franchir la barrière hémato-méningée pour ainsi infecter le liquide céphalo-rachidien. L'infection au niveau du LCR entrainera un

œdème et une inflammation méningée. Elles peuvent également être responsables de septicémie.

Les méningocoques se transmettent par contact étroit direct et prolongé avec les sécrétions nasopharyngées. Elles peuvent ainsi se transmettre par la toux, les postillons et la salive. La bactérie ne survit pas dans le milieu extérieur.

L'infection à méningocoques associe un syndrome infectieux et méningé qui fait suite à une période d'incubation de 3 à 4 jours, pouvant aller jusqu'à une dizaine de jours. Le syndrome infectieux se caractérise par une hyperthermie, maux de tête violents et vomissements tandis que le syndrome méningé se caractérise par une raideur de la nuque, une léthargie, trouble de la conscience voire un coma. Chez les nouveau-nés et nourrissons, ces symptômes peuvent être accompagnés de convulsions. L'apparition de taches hémorragiques sous la peau est un critère de gravité nécessitant une hospitalisation d'urgence. La principale complication est l'atteinte neurologique en particulier, la surdité.

Le traitement repose sur la mise en place d'une antibiothérapie rapide. Elle est souvent effectuée par voie intraveineuse en surveillance aux urgences et est poursuivie pendant une semaine. En France, les céphalosporines de 3^{ème} génération sont utilisées en première intention. Dans les pays en voie de développement, c'est la ceftriaxone qui est utilisée en première intention.

Il existe de plus en plus de souches résistantes aux antibiotiques d'où la nécessité de prévenir au maximum l'infection, notamment grâce aux vaccins.

3. Vaccin préventif

Nous avons à disposition deux types de vaccins pour lutter contre la méningite à méningocoque :

- Le vaccin méningococcique polysidique non conjugué :
 - Le vaccin bivalent A + C : Vaccin méningococcique A+C polysidique® (33).

Ce vaccin est peu efficace chez le nourrisson et est donc utilisé à partir de 24 mois. L'efficacité optimale est obtenue à partir du dixième jour après la vaccination et dure trois ans.

- Les vaccins méningococciques conjugués :
 - Le vaccin oligosidique du groupe C conjugué à la protéine CRM-197 de *Corynebacterium diphtheriae* : Menjugate®
 - Le vaccin polysidique du groupe C conjugué à l'anatoxine tétanique : Neisvac®

Menjugate® et Neisvac® peuvent être utilisés dès l'âge de 2 mois.

- Les vaccins tétravalents polysidiques conjugués A/C/Y/W135
 - Menveo® est indiqué à partir de 2 ans et plus.
 - Nimenrix® est indiqué à partir de 6 semaines (34).

- Les vaccins méningococciques à vésicule de membrane à méningocoque B
 - Le vaccin MenBvac® a été utilisé en Haute Normandie hors AMM pour lutter contre l'épidémie et est toujours utilisé hors AMM.
 - Le vaccin Bexsero® est le premier vaccin contre le méningocoque B à avoir une autorisation de mise sur le marché en Europe. Ce vaccin ne concerne pas spécifiquement le voyageur (1). L'AMM a été obtenue le 14 janvier 2013 et est associée à un plan de gestion de risque (35).

Une politique de vaccination de masse a permis à certains pays comme le Royaume-Uni ou les Pays-Bas d'éliminer presque totalement la méningite C. Cela a été permis grâce à une vaccination de groupe et donc à l'immunité collective qui a réduit la diffusion de la bactérie dans la population et a diminué ainsi le risque encouru par les personnes non vaccinées d'être exposées à la bactérie. La stratégie vaccinale a été mis en place en 1999 au Royaume-Uni et elle a permis une couverture vaccinale très élevée chez l'ensemble des nourrissons et adolescents de 2 mois à 18 ans.

Concernant le voyageur, il doit vérifier si la destination est une zone endémique et le cas échéant, réaliser la vaccination au moins 10 jours avant le départ afin que l'immunité soit maximale. En cas de départ pour le pèlerinage à la Mecque, l'obligation vaccinale instaurée depuis 1988 concerne les vaccins tétravalents A/C/Y/W135.

D. Hépatite A

Le virus de l'hépatite A (VHA) représente 20 à 25% des hépatites dans le monde entier avec une incidence annuelle en France de 5 à 15 cas pour 100 000 habitants (36).

1. Histoire

L'hépatite A est une maladie virale à déclaration obligatoire liée au péril fécal. L'amélioration du niveau socio-économique et sanitaire a permis de raréfier les contacts avec le virus. Le nombre de cas d'hépatite A est donc en chute libre tandis que la proportion de cas graves augmente. En effet la diminution de la transmission du virus a eu pour conséquence de baisser l'immunité naturelle et donc d'augmenter la réceptivité des gens aux virus. La maladie a donc des conséquences plus graves lorsqu'elle survient, d'où l'intérêt de la vaccination qui permet de conserver l'immunité de groupe.

2. Caractéristiques physiopathologiques

Le virus de l'hépatite A est un hépatovirus de type Picornaviridae de 27nm de diamètre, non enveloppé, à ARN monocaténaire, non segmenté et de polarité positive (37).

Le virus de l'hépatite A possède un mode de transmission féco-orale. Les différents modes de contamination sont expliqués par la grande concentration de particules virales lors d'une excrétion fécale ainsi que leur grande résistance dans le milieu extérieur. L'hépatite A se transmet indirectement par l'ingestion d'eau ou d'aliments contaminés ou par contact direct avec une personne infectée. Le virus est retrouvé également dans la salive, dans les sécrétions nasopharyngées ou dans les urines mais une transmission par ces liquides biologiques n'a pas été démontrée.

Lors d'un épisode infectieux, la plupart des personnes guérissent spontanément en étant immunisées à vie. L'hépatite A n'entraîne pas de maladie hépatique chronique contrairement aux hépatites B et C. La sévérité de la maladie augmente avec l'âge avec une évolution possible vers une hépatite fulminante dont le pronostic est défavorable malgré le recours à la transplantation hépatique d'urgence.

Une personne infectée est contagieuse de quelques jours à deux semaines avant et une semaine à 10 jours après l'apparition des symptômes ; grâce à l'immunité développée après une première infection, les réinfections sont asymptomatiques. La période d'incubation est de 10 à 50 jours. L'hépatite A est généralement asymptomatique avant l'âge de 6 ans et symptomatique dans 70% des cas chez l'adulte. L'évolution est généralement favorable même si elle peut être longue avec une évolution sur plusieurs semaines avec une guérison complète ou une rémission partielle.

Les formes bénignes se manifestent essentiellement par une sensation aiguë de malaise, hyperthermie, gêne abdominale, nausées, vomissements et anorexie. L'ictère et les symptômes cutanéomuqueux n'apparaissent qu'après quelques jours et régressent en 10 à 20 jours.

Les zones géographiques les plus à risques de transmission sont l'Afrique, le Moyen-Orient, le sous-continent indien, l'Amérique centrale et l'Amérique du Sud (Figure 5). La population de ces pays est contaminée très tôt par le virus de l'hépatite A car elle a un niveau insuffisant d'hygiène collective. Trois autres zones géographiques sont distinguées selon leur niveau d'endémicité : zone d'endémicité moyenne, faible et très faible. La France est un pays de faible endémicité. Les pays scandinaves sont les seuls à avoir éliminé l'hépatite A. Leur population est donc extrêmement vulnérable à cette maladie lorsqu'ils sont en déplacement.

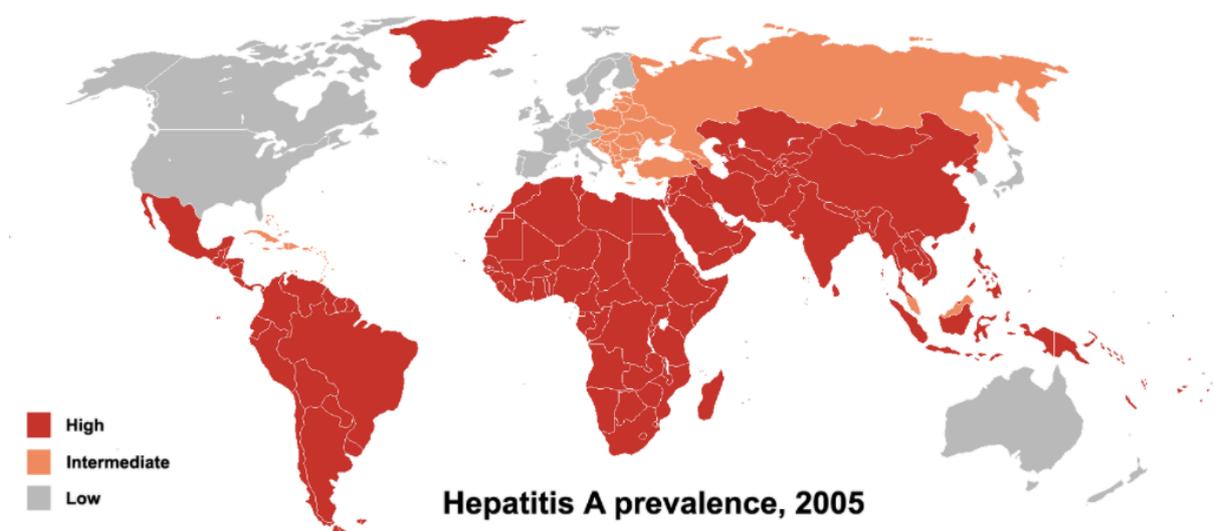


Figure 5 : régions à risque d'hépatite A en 2005 (38)

Un pic de cas d'hépatite A survient en septembre-octobre suite aux vacances ou séjours dans des pays à haut risque endémique. Ces cas représentent en moyenne 28% des cas notifiés. Les séjours à l'étranger sont responsables de 38% des cas d'hépatite A dont la moitié est causée par un séjour dans l'un des pays du Maghreb.

3. Vaccin préventif

La vaccination contre l'hépatite A est le meilleur moyen de protection contre la primo-infection et ses dangers surtout chez l'adulte. Ainsi les voyageurs devant séjourner dans un pays à hygiène précaire sont des personnes à risque quelles que soient les conditions du séjour et il leur est fortement recommandé de se vacciner au préalable. Trois vaccins entiers inactivés contre l'hépatite A sont disponibles en France. Ce sont l'Havrix®, Avaxim® et Vaqta®. Un vaccin combinant l'hépatite A et B est disponible depuis 1996, Twinrix®. Une association existe également entre l'hépatite A et la typhoïde, Tyavax® destinée aux personnes de plus de 15 ans (Tableau 3).

Tableau 3 : Vaccins disponibles contre l'hépatite A

Nom déposé	Avaxim®	Havrix®	Vaqta®	Twinrix®	Tyavax®
Indication	Hépatite A	Hépatite A	Hépatite A	Hépatite A + B	Hép A + fièvre typhoïde
Forme pédiatrique	1 à 15 ans 80 UI	1 à 15 ans 720 UI	> 18 ans	1 à 15 ans 360 UI + 10 µg	> 16 ans
Forme adulte	160 UI	1440 UI	50 UI	720 UI + 20 µg	160 UI + 25 µg

La vaccination contre l'hépatite A consiste en une double dose de six à douze mois d'intervalle sauf le Vaqta dont l'intervalle est de 6 à 18 mois. La deuxième injection peut être repoussée jusqu'à cinq ans. La vaccination doit avoir lieu au minimum 2 semaines avant le départ.

Havrix®, Avaxim® et Twinrix® sont disponibles également en forme pédiatrique pour les enfants de 1 à 15 ans tandis que Vaqta® n'est indiqué qu'à partir de 18 ans.

La vaccination associant l'hépatite A et la fièvre typhoïde est destinée aux voyageurs essentiellement dans les zones à faible condition d'hygiène. La protection est obtenue 14 jours après l'administration d'une seule dose. Cependant une dose de rappel pour l'hépatite A doit être effectuée 6 à 12 mois après la primovaccination voire 36 mois au

plus tard. Si le risque de typhoïde persiste, on utilisera également Tyavax® pour la dose de rappel. Ce vaccin n'est indiqué qu'à partir de 16 ans.

Le vaccin contre l'hépatite A est très immunogène et donc très efficace avec un taux de séroconversion pouvant aller jusqu'à 98% un mois après la première injection. Ce dernier reste efficace pendant plus de 10 ans après le rappel malgré une baisse du taux d'anticorps. Aucun rappel supplémentaire n'est nécessaire même si le taux d'anticorps disparaît, car il existe une mémoire immunitaire. Une étude clinique réalisée sur plus de 40 000 enfants en Thaïlande a présenté une efficacité vaccinale évaluée à 97% (15).

Les effets indésirables faisant suite à la vaccination sont très rares et la presque totalité des réactions sont bénignes et disparaissent en moins de 24 heures. Ce sont essentiellement des douleurs au niveau du site d'injection, fièvre, céphalées, nausées, vomissements, anorexie et diarrhées. Des réactions anaphylactiques peuvent être observées mais elles sont très rares.

En cas d'hépatite A chez un membre de l'entourage familial, il est recommandé de vacciner le plus tôt possible dans un délai maximum de quatorze jours suivant l'apparition des signes cliniques chez le patient. En cas d'infection, le traitement est essentiellement symptomatique.

E. Hépatite B

Le virus de l'hépatite B est responsable d'une inflammation du foie. L'OMS estime à plus de 2 milliards le nombre de personnes ayant été infectées un jour par le virus dont plus de 370 millions porteurs chroniques contagieux. L'hépatite B est responsable de plus de 600 000 morts chaque année (38). En France, 3,2 millions de personnes auraient été en contact avec le VHB et plus de 280 000 personnes souffriraient d'une forme chronique de l'infection alors qu'un vaccin efficace et sûr existe pour s'en prémunir. Il y aurait plus de 1000 décès annuels dus à l'infection et à ces conséquences en France (39).

1. Histoire

La première épidémie d'hépatite B fut enregistrée en 1885 à Brême par Lurman. L'épidémie fut causée par une contamination de plusieurs employés qui ont présenté un ictère et une hépatite sérique dans les mois qui ont suivi l'inoculation (40). Mis en évidence en 1963 par le généticien Baruch Blumberg, l'hépatite B figure parmi les trois premières causes de décès par cancer chez l'homme dans les pays endémiques.

Ce virus touche la plupart des pays en développement (Afrique subsaharienne, une grande partie de l'Asie et dans le Pacifique). Dans ces régions, les porteurs chroniques représentent 8 à 15% de la population. Le virus touche également l'Amazonie, le sud de l'Europe orientale et centrale, le Moyen-Orient, le sous-continent indien (Figure 6). Moins de 1% de la population est touché en Europe occidentale et en Amérique du Nord.

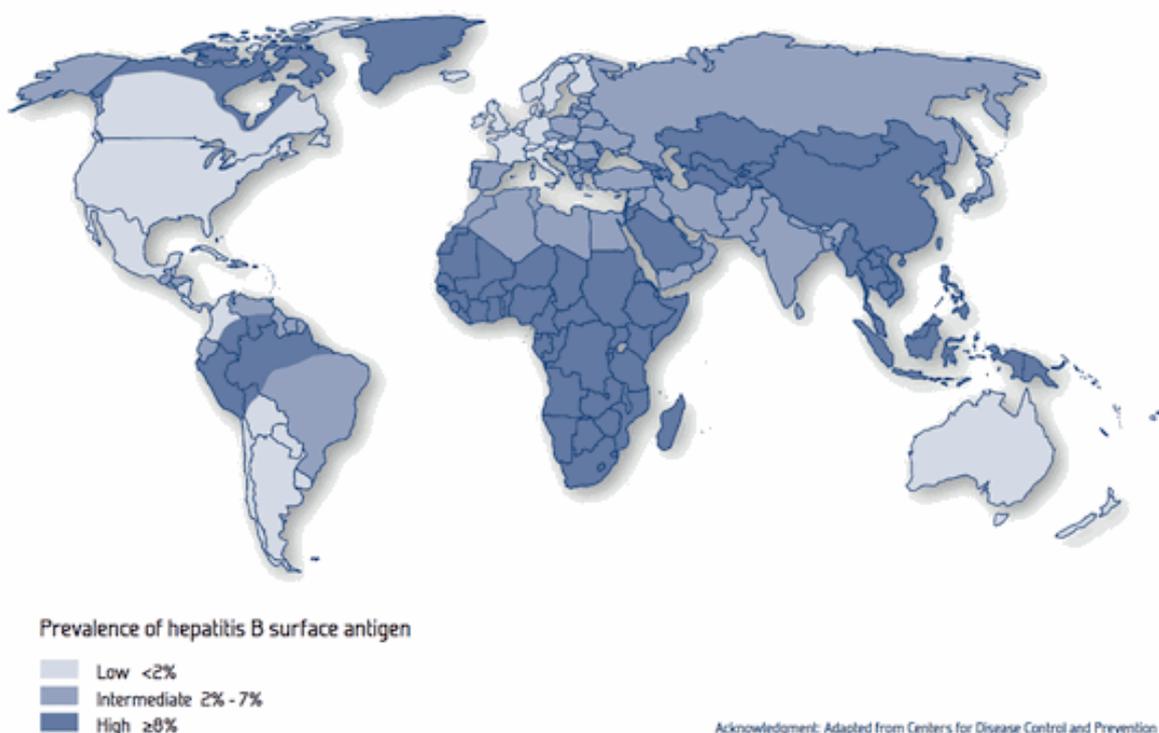


Figure 6 : régions à risque d'hépatite B en 2006 (41)

2. Caractéristiques physiopathologiques

L'hépatite B est un virus à ADN de la famille des hepadnavirus. Ce virus est extrêmement contagieux, bien plus que le VIH (50 à 100 fois plus infectieux). Ce virus est transmis par contact avec le sang ou d'autres fluides corporels car il est présent dans tous les liquides et sécrétions biologiques d'un patient infecté. Les modes de transmission sont les rapports sexuels non protégés, les injections essentiellement en toxicomanie, les transfusions à risques dans certains pays, la transmission de la mère à l'enfant lors de l'accouchement.

Historiquement, les infections par transfusion sanguine ont été l'un des principaux facteurs de la propagation du virus en France avant les années 1990. Mais depuis l'identification du virus en 1970, le séquençage du génome du virus au début des années 1980 et la mise en place de mesures adaptées, le risque lié aux transfusions sanguines est devenu presque nul.

Le virus de l'hépatite B peut survivre au moins une semaine hors du corps et il est donc encore susceptible de provoquer une infection s'il pénètre dans l'organisme d'une personne non protégée par la vaccination. Le risque de contamination par réutilisation de seringue usagée en toxicomanie est donc important et persiste plusieurs jours après son utilisation. Le virus n'est par contre pas transmis par l'eau, les aliments contaminés, ou par simple contact.

La période d'incubation de l'hépatite B aiguë varie entre 45 et 180 jours. Elle est souvent asymptomatique ou provoque des symptômes bénins tels qu'une perte d'appétit, des troubles digestifs, une fatigue, de la fièvre, des nausées, des vomissements. Dans un tiers des cas, le patient présente un ictère ou une jaunisse, des urines foncées et des selles décolorées. Un petit nombre pourra présenter une insuffisance hépatique aiguë pouvant conduire à la mort (38).

Près d'une personne sur dix ne guérit pas d'une hépatite aiguë et celle-ci peut devenir chronique si la prise en charge est tardive. Le risque qu'une infection par VHB devienne chronique est d'autant plus important que l'infection a lieu tôt : 80 à 90% des nourrissons infectés et 30 à 50% des enfants entre 1 et 6 ans développeront une infection chronique lors de leur primo-infection alors que moins de 5% des adultes en bonne santé infectés développeront une infection chronique.

La plupart des patients avec une hépatite chronique, ne présentent aucun symptôme apparent mais restent contagieux. 20 à 30% des adultes infectés de manière chronique présenteront une cirrhose et/ou un cancer du foie sur le long terme (38). Au stade de cirrhose, les premiers symptômes apparaissent : ictère, augmentation de la taille du foie, risque d'hémorragie de l'œsophage ou du tube digestif. Les patients atteints d'une cirrhose ont un risque accru de développer un cancer du foie.

3. Vaccin préventif

La vaccination contre l'hépatite B est la principale arme de prévention contre l'infection et ses conséquences. Les premiers vaccins contre l'hépatite B ont obtenu leur autorisation de mise sur le marché en 1981. Ils dérivait de plasma humain avant d'être progressivement remplacés par des vaccins produits par génie génétique. Ce sont des vaccins recombinants préparés à base d'une protéine de surface du virus, l'antigène Hbs.

Il suffit de trois injections de ce vaccin pour conférer une protection à 98% contre le virus, protection qui évitera le développement d'une hépatite chronique et d'un cancer du foie (38,39). En France, on recommande la vaccination à 2 mois, 4 mois et 11 mois et un rattrapage est possible jusqu'à 15 ans. L'OMS recommande dans les pays à risque, d'administrer le vaccin à tous les nourrissons le plus tôt possible après la naissance et idéalement dans les 24 premières heures. La dose injectée à la naissance est issue d'un vaccin monovalent tandis que les rappels (2 ou 3 rappels selon les pays) peuvent être réalisés avec des vaccins combinés et/ou administrés avec d'autres vaccins comme le vaccin pour la diphtérie, la coqueluche, le tétanos et la poliomyélite. En 2015, la prévalence de l'infection dans le monde chez les enfants de moins de 5 ans était à 1,3% contre 4,7% avant l'utilisation des vaccins contre l'hépatite B (38).

Les vaccins monovalents contre l'hépatite B disponibles en France sont Engerix® 20 et 10, HBVaxPro® 5, 10, 40 et le Fendrix®. Ce dernier a été mis à disposition à partir du 15 juillet 2017 pour l'immunisation active contre l'infection chez les adolescents et adultes de plus de 15 ans ayant une insuffisance rénale (41). Le HBVaxPro® 40 a la même indication que le Fendrix® et n'est donc pas adapté à la vaccination préventive du voyageur (Tableau 4). Des vaccins combinés ont été mis en place afin de faciliter

la vaccination chez les nourrissons mais ils ne sont utilisés que dans le cadre des recommandations du calendrier vaccinal.

Tableau 4 : Vaccins non combinés disponibles contre l'hépatite B

Nom déposé	Engerix® 10-20	HBVaxPro®5-10	HBVaxPro ® 40	Fendrix ®
Indication	Hépatite B	Hépatite B	Hépatite B Insuffisant Rénal	Hépatite B Insuffisant Rénal
Vaccination du voyageur	Oui	Oui	Non	Non
Forme pédiatrique	0-15 ans 10 µg	0-15 ans 5 µg	Non	Non
Forme adulte	>15 ans 20 µg	>15 ans 10 µg	Adulte IR 40 µg	> 15 ans IR 20 µg

La protection vaccinale dure au moins 20 ans et s'exerce probablement tout au long de la vie grâce à la mémoire immunitaire. Les vaccins protégeant contre l'hépatite B ont fait la preuve d'une innocuité et d'une efficacité importantes. En effet depuis 1982, plus d'un milliard de doses de vaccin ont été administrées dans le monde (42).

Il n'existe aucun traitement pour accélérer la guérison d'une hépatite aiguë. Les traitements symptomatiques mis en place permettent uniquement de conserver le confort du patient et de préserver un équilibre nutritionnel. Tant que la guérison n'est pas obtenue grâce aux systèmes de défense de l'organisme, le patient reste contagieux. Une fois guéri d'une hépatite aiguë, le patient en est alors protégé toute sa vie. Il existe certains médicaments pour traiter le VHB en phase chronique ; ils n'apportent pas de guérison mais permettent un contrôle du virus.

Les polémiques sur l'innocuité du vaccin expliquent qu'une partie de la population ne soit pas actuellement protégée contre le VHB. Pourtant les données internationales prouvent l'innocuité des vaccins : ils ne présentent pas de sur-risque de survenue d'une sclérose en plaques. En 2007, le résultat de deux études françaises dont une suivant les enfants de moins de 16 ans de 1994 à 2003 n'ont prouvé aucune association entre vaccination contre l'hépatite B et la sclérose en plaque (39).

Les cas de SEP associés à la vaccination qui avaient inquiété la population s'expliquent par une politique de vaccination massive contre le VHB dans les années

1990. En effet lors de cette vaccination de masse, entre 1994 et 1996, 20 millions de français de toutes les catégories d'âges ont été vaccinés contre l'hépatite. Dans les deux ans qui ont suivi cette campagne vaccinale, 200 notifications d'atteintes neurologiques ont été enregistrées par le système de pharmacovigilance française et l'Afssaps (soit une prévalence de 1/100 000) dont 93% des notifications concernaient les personnes âgées de plus de 15 ans (43). Sauf qu'en France, on recense plus de 100 000 cas de SEP (soit une prévalence à 1/1000) et la SEP débute en général entre 20 et 30 ans (44). On a ainsi créé un lien infondé entre la vaccination contre l'hépatite B et l'apparition de SEP (39). On n'a donc pas plus de risque de survenue de sclérose en plaque chez la population vaccinée.

F. Encéphalite Japonaise

L'encéphalite japonaise est la principale cause d'encéphalite virale rencontrée en Asie avec plus de 68 000 cas par an selon l'OMS et entre 13 600 et 20 400 décès par an. Cette infection touche 24 pays de l'Asie du Sud-Est et du Pacifique occidental avec une incidence variable d'un pays à un autre et peut concerner jusqu'à 10 cas pour 100 000 habitants. Cette région compte plus de 3 milliards d'habitants. Depuis ces vingt dernières années, moins d'une trentaine de cas ont été documentés chez les voyageurs se rendant sur ce continent. Le risque est plus élevé pour les résidents en zone rurale (15).

La vaccination est quand même conseillée chez les voyageurs amenés à passer plusieurs semaines en zone rurale humide par exemple pour effectuer une randonnée ou un séjour à but humanitaire et elle doit être associée à des mesures de protections contre les piqûres de moustiques.

1. Histoire

Le premier cas d'encéphalite japonaise a été documenté en 1871 au Japon. Ce virus est une arbovirose transmis par piqûre de moustique. Le virus se transmet surtout durant la saison chaude dans les régions tempérées d'Asie. Il se transmet par contre toute l'année dans les zones tropicales et subtropicales avec une accentuation des cas durant la saison des pluies et la période précédant les récoltes dans les régions de rizicultures soit essentiellement d'avril-mai à septembre-octobre.

Il existe trois types de transmission selon les régions et saisons concernées. La transmission est pérenne dans les régions tropicales, elle est saisonnière avec des poussées épidémiques dans les régions subtropicales et sporadique dans les régions tempérées avec des épidémies saisonnières entre juillet et septembre.

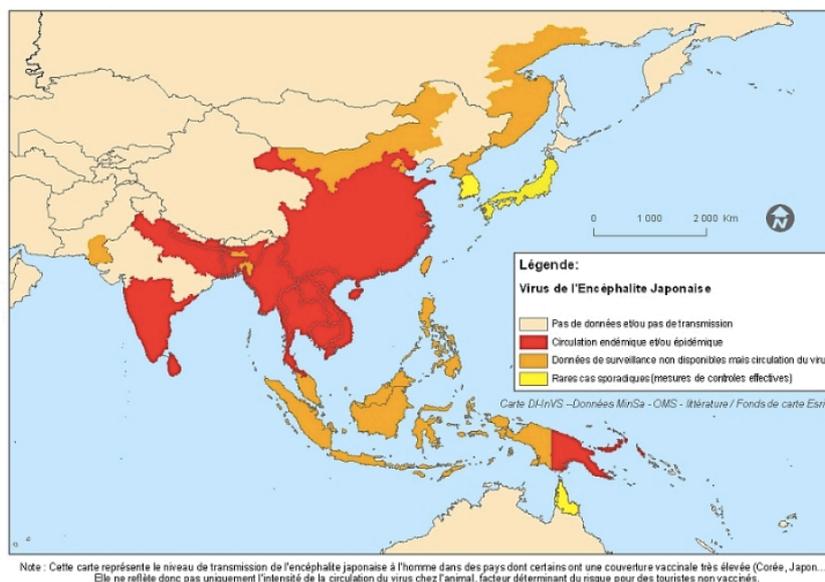


Figure 7 : régions à haut risque d'encéphalite japonaise en 2013 (37)

La maladie était initialement limitée à l'Asie de l'Est, du Sud-Est et au sous-continent indien (Bangladesh, Birmanie, Cambodge, Chine continentale et l'île de Hainan, Corée du sud et du nord, Hong Kong, Inde, Japon, Laos, Malaisie, Népal, Sibérie orientale, Sri Lanka, Taiwan, Thaïlande, Viet Nam) mais elle s'étend depuis quelques années jusqu'à la Papouasie-Nouvelle-Guinée, l'extrême nord de l'Australie, Indonésie, Pakistan, Philippines et Timor oriental (figure 7) (45).

L'encéphalite japonaise touche essentiellement les enfants résidents dans la région étant donné que la plupart des adultes sont immunisés naturellement après avoir été en contact avec l'infection durant leur enfance. On peut pourtant être infecté par le virus à n'importe quel âge.

L'Institut Pasteur ainsi que l'OMS ont identifié en 2016 un cas de co-infection par le virus de la fièvre jaune et de l'encéphalite japonaise en Angola. Le patient n'avait jamais voyagé hors de l'Angola et donc ce cas d'encéphalite japonaise pose la question du risque de circulation en Afrique de la maladie et de son vecteur circulant jusqu'alors uniquement en Asie (46). L'augmentation des échanges de populations à

l'échelle mondiale entre l'Asie et l'Afrique a également été associée à la diffusion de la maladie, d'où l'intérêt de la vaccination chez le touriste.

2. Caractéristiques physiopathologiques

L'encéphalite japonaise est due à un virus à ARN de la famille des Flaviviridae et du genre Flavivirus. Le principal vecteur de cette arbovirose est le *Culex Tritaeniorhynchus*. Ce moustique piqueur a son pic d'activité au crépuscule et à l'aube et reste actif toute la nuit. Ce moustique se trouve le plus souvent à l'extérieur qu'à l'intérieur des habitations et pique de préférence les mammifères non humains. Les larves du *Culex* se développent dans les eaux stagnantes comme les rizières. L'abondance des moustiques vecteurs est donc influencée par la présence d'eau dans l'environnement ce qui influe également la transmission et les risques d'infections.

Ces moustiques sont habituellement zoophiles et les hommes ne sont que des hôtes accidentels. Les piqûres chez l'homme ne sont présentes que lorsque les populations de moustiques se sont développées de manière importante. Une fois infecté, l'être humain ne développe pas de virémie suffisante pour pouvoir contaminer les moustiques prenant leur repas de sang. De plus il n'y a pas de transmission interhumaine du virus de l'EJ et donc le sujet infecté n'est pas contagieux (15). Cependant quelques cas de transmissions congénitales ont été observés au Japon durant les épidémies de 1947 et de 1984. Le risque de perte du fœtus est très important lorsque la contamination a lieu durant la première moitié de la grossesse (47). Une transmission par le biais d'une transfusion sanguine ou d'une greffe d'organe serait théoriquement possible mais en pratique cela n'a jamais été observé (48).

Ce virus a un cycle enzootique c'est-à-dire que le cycle de transmission se déroule entre les moustiques, les porcs et/ou les oiseaux aquatiques. Le porc est le principal hôte amplificateur du virus tandis que le réservoir viral est constitué par des oiseaux de la famille des Ardeidés comme l'aigrette et le héron.

Lors d'une infection, le patient n'est symptomatique que dans 0,5% des cas. La plupart des infections sont bénignes avec uniquement l'apparition de fièvre et de céphalée. Cependant l'infection grave se caractérise par la triade fièvre-céphalées-conscience altérée. Elle se manifeste par l'apparition brutale d'une forte fièvre, des céphalées, une raideur de la nuque, une désorientation et un syndrome pyramidal ou extrapyramidal,

des convulsions, une paralysie spastique e un coma et la mort. La période d'incubation est de quatre à quatorze jours avec un début brutal marqué par des douleurs abdominales et des nausées.

Le taux de létalité dans les infections symptomatiques est de 30%. Parmi les survivants, 20 à 30% garderont des séquelles neuropsychiatriques permanentes pouvant se manifester à travers une paralysie, l'incapacité de parler ou des convulsions récurrentes.

Il n'existe pour l'heure aucun traitement antiviral spécifique permettant de lutter contre l'infection. La prise en charge du patient repose essentiellement sur un traitement de soutien qui vise à soulager les symptômes du patient et à stabiliser son état d'où l'intérêt de la vaccination.

Le risque d'infection pour le voyageur non immunisé est estimé entre 1 pour 20 000 et 1 pour 5 000 voyageurs par semaine de séjour selon les circonstances du voyage qui peuvent augmenter le risque de contracter la maladie. Sur les 24 cas rapportés d'EJ entre 1978 et 1992 chez des occidentaux, seuls deux étaient des touristes et les 22 autres étaient des résidents permanents.

3. Vaccin préventif

L'OMS recommande la vaccination contre l'encéphalite japonaise dans toutes les régions à risque. Le risque de contracter la maladie de manière symptomatique chez le voyageur est rare mais les conséquences de la maladie doivent encourager la vaccination en cas de départ dans des régions à risque. Le Haut Conseil de la santé publique ne recommande pas la vaccination systématique contre l'encéphalite japonaise pour tous les voyageurs qui se rendent en Asie ou en Océanie.

Il existe un vaccin vivant atténué bon marché utilisé en Chine mais il n'est pas disponible ailleurs. Ce vaccin a un meilleur impact sur la santé publique car il permet de vacciner une plus grande partie de la population. Le 31 mars 2009, un vaccin inactivé par du formaldéhyde et préparé sur cellules Véro, Ixiaro® a obtenu une autorisation de mise sur le marché européen. Ce vaccin est préparé à partir de la souche SA14-14-2 du virus de l'encéphalite japonaise. Celui-ci est le seul vaccin disponible contre l'encéphalite japonaise en France.

Depuis le 1^{er} février 2013, une extension de l'AMM de l'Ixiaro® permet l'utilisation du vaccin dès l'âge de 2 mois en association à des mesures individuelles de protection contre les piqûres de moustiques. Avant cette réévaluation du Haut Conseil de la santé publique, le vaccin contre l'EJ, comme celui contre la fièvre jaune, n'était disponible que dans les centres de vaccinations internationaux afin que le risque puisse être évalué de manière individuelle et pour faciliter la pharmacovigilance du vaccin récemment mis sur le marché (45,48). Ce n'est que depuis juillet 2014 que le vaccin Ixiaro® peut être délivré sur prescription médicale dans les pharmacies de ville.

La primovaccination consiste chez les personnes de 3 ans et plus en deux injections séparées de 28 jours. Une dose de rappel à 12 mois peut avoir lieu chez l'adulte de plus de 18 ans si le risque d'infection est continu. Depuis juin 2015, un schéma de vaccination rapide a été validé pour les adultes âgés de 18 à 65 ans en injectant la deuxième dose 7 jours après la première injection. Par contre les enfants âgés de 2 mois à 3 ans doivent recevoir deux demi-doses de 0,25ml à un mois d'intervalle.

Aucune dose de rappel n'est donc recommandée pour les enfants tandis qu'une dose de rappel est possible chez les voyageurs de 18 ans et plus, 12 à 24 mois après la primovaccination s'il existe toujours un risque de prolongement de l'exposition au virus de l'encéphalite japonaise. Une seconde dose de rappel est nécessaire 10 ans après la première dose de rappel en cas de réexposition potentielle au virus de l'EJ chez les sujets de 18 à 65 ans uniquement (45).

Au niveau de l'efficacité, les données d'une étude allemande et irlandaise montrent une diminution de la séroprotection chez l'adulte de 97% à 48% après une période de deux ans tandis qu'une étude réalisée en Asie chez des sujets de 3 ans à 17ans, la séroprotection était supérieure à 90% au bout de trois ans (49).

Le vaccin est considéré comme sûr par l'OMS. Le comité consultatif mondial de la sécurité vaccinale considère le profil d'innocuité du vaccin acceptable malgré une probable sous-notification des effets indésirables. En moyenne 40% des sujets sains vaccinés présentent des effets indésirables. Ils apparaissent habituellement dans les trois premiers jours et sont souvent bénins et transitoires telles que les réactions au site d'injection comme la douleur et de sensibilité, de céphalées et de myalgies (13%)

(15). La co-vaccination avec un autre vaccin de la petite enfance serait possible selon certaines études mais la HCSP attend toujours d'autres résultats complémentaires.

Ce vaccin est recommandé uniquement pour les voyageurs se rendant dans les zones d'endémie dans lesquelles une exposition extérieure de grande ampleur est possible pendant la saison de transmission. Outre le voyageur, les femmes enceintes, personnes immunodéprimées et le personnel de santé sont des populations à risque pour lesquelles la vaccination est également fortement recommandée.

Il est également recommandé pour les personnes expatriées ou devant résider dans les zones plus de 30 jours ainsi que pour les personnes y exerçant une activité extérieure importante notamment dans les zones de rizicultures pendant la période de forte transmission du virus. Les situations à risques sont : dormir à l'extérieur, camper, travailler à l'extérieur, pratiquer le cyclisme ou la randonnée, en particulier dans les zones où l'irrigation par inondation est pratiquée.

G. Encéphalite à tique

L'encéphalite à tique est responsable d'une inflammation des méninges, du cerveau et de la moelle épinière liée à la multiplication du virus dans le cerveau.

1. Histoire

C'est en 1920 dans la région de Neunkirchen en Autriche, que Schneider a décrit pour la première fois le tableau clinique de l'encéphalite à tique. Ces publications ne furent relatées qu'en 1927 et ce n'est qu'en 1937 que le virus fut isolé pour la première fois (50). Le premier cas décrit en France date de 1968 en Alsace chez un garde-chasse.

Le vecteur du virus vit dans les sous-bois broussailleux, les clairières, les prairies en bordure de rivière et il parasite les petits rongeurs. Ces tiques vivent dans les zones boisées s'étendant de l'Alsace à la côte Pacifique de la Russie asiatique et jusqu'au nord de la Chine.

Il existe deux grandes catégories d'encéphalite à tiques (Figure 8) :

- L'encéphalite à tique qui touche l'Europe centrale, l'Allemagne, la Suisse, la Scandinavie et l'Est de la France est transmise par *Ixodes ricinus*.

- L'encéphalite à tique qui est endémique de la Russie aux côtes asiatiques de la mer du Japon est transmise par *Ixodes persulcatus*.

L'encéphalite à tique est une zoonose saisonnière (mai à octobre) transmissible à l'homme par morsure de tiques contenant le virus TBE (*Tick Born Encephalitis Virus*). D'après certaines études, 0,5 à 10 % des tiques seraient infectés selon les régions (51).

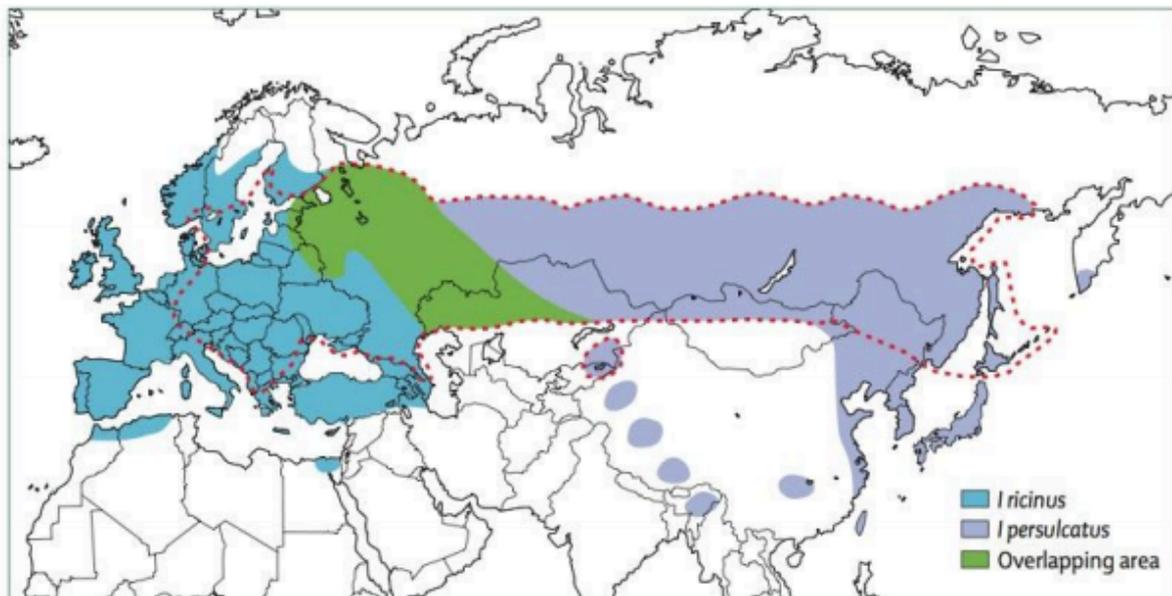


Figure 8 : répartition géographique d'*Ixodes ricinus* et d'*Ixodes persulcatus* d'après la caisse des français de l'étranger (51)

2. Caractéristiques physiopathologiques

Les tiques peuvent être infectées par plusieurs microbes et donc transmettre diverses maladies à travers un repas sanguin. Les principaux agents infectieux transmis par les tiques sont *Borrelia burgdorferi* qui est responsable de la maladie de Lyme et TBE virus qui est responsable de la méningo-encéphalite vernoestivale ou encéphalite à tiques (52). Les tiques sont des ectoparasites obligatoires et donc la rencontre avec un hôte est impérative pour leur survie.

L'encéphalite à tique est due à un arbovirus de la famille des *Flaviviridae* du genre *Flavivirus*. Le virus est un virus enveloppé d'environ 65 nm de diamètre et possède un ARN monocaténaire non segmenté de polarité positive (51). Il existe au moins 14 types de virus différents dont certains sont capable d'infecter l'homme par l'intermédiaire de la salive d'une tique infectée qui contient le virus et un anticoagulant. Mais il est

également transmis par voie digestive en ingérant du lait cru non pasteurisé d'ovins, de bovins ou de caprins infectés, ou encore par voie transfusionnelle ou cutanée.

Tout comme l'encéphalite japonaise, l'homme n'est qu'un hôte accidentel, le réservoir de ce virus étant les petits mammifères sauvages dont les jeunes mulots (53). Les animaux sauvages et domestiques comme les rongeurs, rennes, moutons, chèvres hébergent la tique dans leur pelage pendant que celle-ci se nourrit. Ces animaux permettent de déplacer les tiques qui n'ont que très peu de mobilité. Une tique infectée lors d'un repas, garde le virus tout au long de ses métamorphoses et le transmet à sa descendance.

Le repas d'une tique dure plusieurs heures pendant lesquelles la tique est accrochée à sa proie avant de se laisser tomber une fois le repas sanguin terminé. Le virus ne se transmet qu'après un certain temps d'où l'importance d'examiner les membres non protégés par un vêtement après une randonnée ou excursion. Ceci permet d'extraire la tique le plus tôt possible après avoir constaté sa présence et ainsi de réduire la quantité de virus infectant et donc le risque de développer un cas grave.

Chaque étape de la vie d'une tique (œuf, larve, nymphe, adulte) dure plusieurs mois. Elle doit se nourrir avant chaque mue et la femelle doit en plus se nourrir avant la ponte pour la maturation des œufs. Elles peuvent rester plusieurs mois en inactivité sans manger. Elles survivent très bien dans toutes les conditions climatiques (50) :

- Elles sont actives et dangereuses dans des températures allant de 7°C à 25°C
- A 25°C et plus, elles s'abritent sous le sol et la végétation afin d'avoir un peu d'eau
- A 7°C et moins, elles s'isolent du froid sous la terre et les troncs d'arbres. Elles n'ont besoin que d'un peu d'eau qu'elle tire de l'humidité de l'air.

Lors d'une piqûre de tique infectée, le virus se retrouve dans la circulation lymphatique et se dirige ainsi vers les ganglions régionaux où il se multiplie. C'est la période d'incubation qui dure une à deux semaines. Suite à leur multiplication, ils vont sortir du ganglion, se retrouver dans la circulation générale et provoquer un syndrome grippal peu typique d'une semaine. Ce syndrome guérit spontanément sans complication et de manière définitive dans 90% des cas grâce au système immunitaire. Dans 10% des cas, le virus se propage dans d'autres organes jusqu'à atteindre le système nerveux central et peut provoquer une méningite voir une méningo-encéphalite. La mortalité

est d'environ 2%. Une semaine de répit asymptomatique a lieu entre la fin du syndrome grippal et le début des signes de méningite. L'infection est donc caractérisée par un syndrome fébrile brutal et une évolution diphasique. La maladie dure en général de quelques jours à plusieurs semaines.

Les symptômes d'une forme grave sont une raideur de nuque, des troubles de conscience et des paralysies. Une fatigue, des problèmes de concentration, de mémoire, de sommeil et des vertiges peuvent durer des semaines voire des mois avant de disparaître. La létalité des personnes qui présenteront des symptômes neurologiques est de 1%.

La variante du virus qui sévit à l'Est de l'Europe (fièvre de la Taïga ou virus de l'encéphalite vernoestivale russe de l'ET) donne des formes plus sévères que celui qui sévit à l'Ouest. Dans les formes orientales, les paralysies flasques sont plus courantes et la létalité est plus élevée tandis qu'en Europe centrale, on remarque une encéphalite moins sévère qu'en Asie voire une simple fièvre ondulante en générale. La létalité en Asie se situe entre 25 et 40% tandis qu'elle est entre 1 et 20% en Europe centrale (50).

Aucun traitement n'est nécessaire pour les formes pseudo grippales qui guérissent spontanément en quelques jours. Dans les formes plus graves, aucun traitement antiviral spécifique efficace n'existe. Le traitement est donc uniquement symptomatique. La prévention repose à la fois sur des mesures d'hygiène, l'utilisation de répulsifs, une protection vestimentaire. Ces mesures préventives ont également un effet préventif sur la maladie de Lyme. La vaccination reste malgré tout le principal moyen de prévention.

3. Vaccin préventif

Les vaccins contre l'encéphalite à tiques existent depuis plus de 30 ans mais plusieurs modifications ont eu lieu dans leurs formulations.

- Encepur® qui est un vaccin entier inactivé et purifié de la souche européenne d'encéphalite à tiques (K23) est apparu en 2009 et possède une formule pour adultes et enfants de plus de 12 ans et une pour les enfants de 1 à 12 ans.
- Ticovac® 0,25 pour les enfants de 1 à 16 ans et Ticovac® 0,5 pour les adultes et adolescent de plus de 16 ans. Ticovac® est un vaccin entier inactivé.

Les deux marques de vaccins disponibles en France sont préparées à partir d'une souche de virus TBE sous-type d'Europe centrale.

Concernant Encepur®, le vaccin s'administre par 3 injections sur une période de 15 mois de telle manière à avoir un à trois mois entre la 1^{ère} et 2^{ème} injection et 9 à 12 mois entre la 2^{ème} et 3^{ème} injection. Les rappels doivent avoir lieu à intervalle de 3 à 5 ans. Un schéma « raccourci » a été validé afin d'avoir une réponse immunitaire à court terme à travers un 1^{er} vaccin à J0, un 2^{ème} à J7 puis le 3^{ème} à J21. La séroconversion est assurée au plus tôt 3 semaines après le début de la vaccination (54).

Concernant Ticovac®, le vaccin s'administre sur 3 injections sur une période de 15 mois de telle manière d'avoir un à trois mois entre la 1^{ère} et 2^{ème} injection et 5 à 12 mois entre la 2^{ème} et 3^{ème} injection. Après la 3^{ème} injection, une durée de protection d'au moins 3 ans est attendue. Un schéma « accéléré » a été validé afin d'avoir une réponse immunitaire à court terme par un 1^{er} vaccin à J0, un 2^{ème} à J14 puis le 3^{ème} 5 à 12 mois après la 2^{ème} vaccination. La séroconversion est assurée au plus tôt 3 semaines après le début de la vaccination. Un rappel doit avoir lieu tous les 5 ans chez les personnes âgées entre 16 et 60 ans puis tous les 3 ans pour les personnes de plus de 60 ans (55).

Le vaccin montre une efficacité vaccinale supérieure à 90% et est habituellement bien toléré. Un enfant de moins de 24 mois sur cinq présente une fièvre importante (supérieure à 38°C) dans les 12 heures après la première injection et persiste 24 à 48h. Des troubles visuels temporaires ont également été observés après l'injection de Ticovac®.

Les deux premières injections doivent être pratiquées en hiver si l'on souhaite obtenir une immunité avant le début de la saison d'activité des tiques. Il est recommandé de ne pas associer cette vaccination avec d'autres vaccins en l'absence d'étude d'interaction.

En France, le vaccin est recommandé en cas de séjour printanier ou estival dans une zone rurale d'Europe centrale, orientale et septentrionale (15). La vaccination doit toujours être complétée par des mesures de protections individuelles contre les piqûres de tiques. Les personnes à risques sont les randonneurs, campeurs, chasseurs, promeneurs, adeptes du VTT, pêcheurs, garde-chasses, forestiers ...

H. Tuberculose

La tuberculose est considérée comme une urgence sanitaire au niveau planétaire selon l’OMS. Elle est due à un agent infectieux unique. C’est la maladie la plus meurtrière dans le monde et est par la même occasion la première cause de décès par infection dans le monde. En France, cette infection est une maladie à déclaration obligatoire depuis 1964.

La tuberculose est responsable du décès de près de 1,8 millions de personnes chaque année dans le monde dont 95 % des décès surviennent dans les pays à revenu faible ou intermédiaire. En France, on compte près de 5 000 nouveaux cas par an pour 900 décès. L’incidence de la tuberculose a baissé en moyenne de 1,5 % par an depuis 2000 mais un tiers de la population mondiale serait aujourd’hui infecté par le bacille tuberculeux et 22 pays représentent 80% des cas mondiaux (56).

1. Histoire

Le 24 mars 1882, Robert Koch, un médecin microbiologiste allemand, fait une annonce à la Société de physiologie de Berlin : il a identifié le bacille de la tuberculose. Ce bacille nommé bacille de Koch est une souche du complexe *Mycobacterium tuberculosis* qui s’attaque généralement aux poumons mais il peut s’étendre parfois à d’autres organes. Son annonce fut publiée le 10 avril 1882. A l’époque de Koch, la tuberculose était la maladie la plus meurtrière en Europe avec plus de 3 morts pour 1000 habitants (57). L’incidence mondiale de la tuberculose a diminué de près de 18% par rapport à 2000 et la mortalité associée a été divisée par deux depuis 1990 (56).

On considère que les déplacements de population tels que les voyages, les migrations dues aux guerres au climat ou aux politiques menées provoquant leur lot de réfugiés favorisent la propagation de la maladie sur la planète. Les sans-abris des pays industrialisés, la grande difficulté sociale, la misère en sont également responsables. La tuberculose est considérée comme une maladie sociale car elle touche préférentiellement les communautés défavorisées et les individus désocialisés.

Aujourd’hui les régions les plus touchées par la tuberculose sont l’Afrique Sub-Saharienne avec près de 2,7 millions de cas annuels et surtout l’Asie avec plus de 6,3

millions de cas annuels. En Europe de l'Est, l'infection est toujours présente avec plus de 250 000 cas annuels. La France ne compte que 4 827 nouveaux cas par an dont 1 747 cas en Ile-de-France. La plupart des infections sont des cas d'importation, des sans domicile fixe ou des personnes incarcérées.

D'après l'OMS, six pays totalisent à eux seuls 60% des cas de tuberculose avec dans l'ordre décroissant l'Inde, l'Indonésie, la Chine, le Nigéria, le Pakistan et l'Afrique du Sud (Figure 9). On estime également qu'un million d'enfants dans le monde ont développé une tuberculose en 2015 pour 170 000 décès soit une létalité à plus de 17% chez les enfants non atteints de VIH.

L'Asie est donc une destination particulièrement à risque de développer une tuberculose pour un touriste étant donné qu'elle représente 61% des nouveaux cas annuels. Le bacille se propage donc plus facilement par l'intermédiaire de sa population et donc le voyageur y est plus exposé. L'Afrique compte cependant la plus grande incidence avec plus de 281 cas pour 100 000 habitants en 2014.

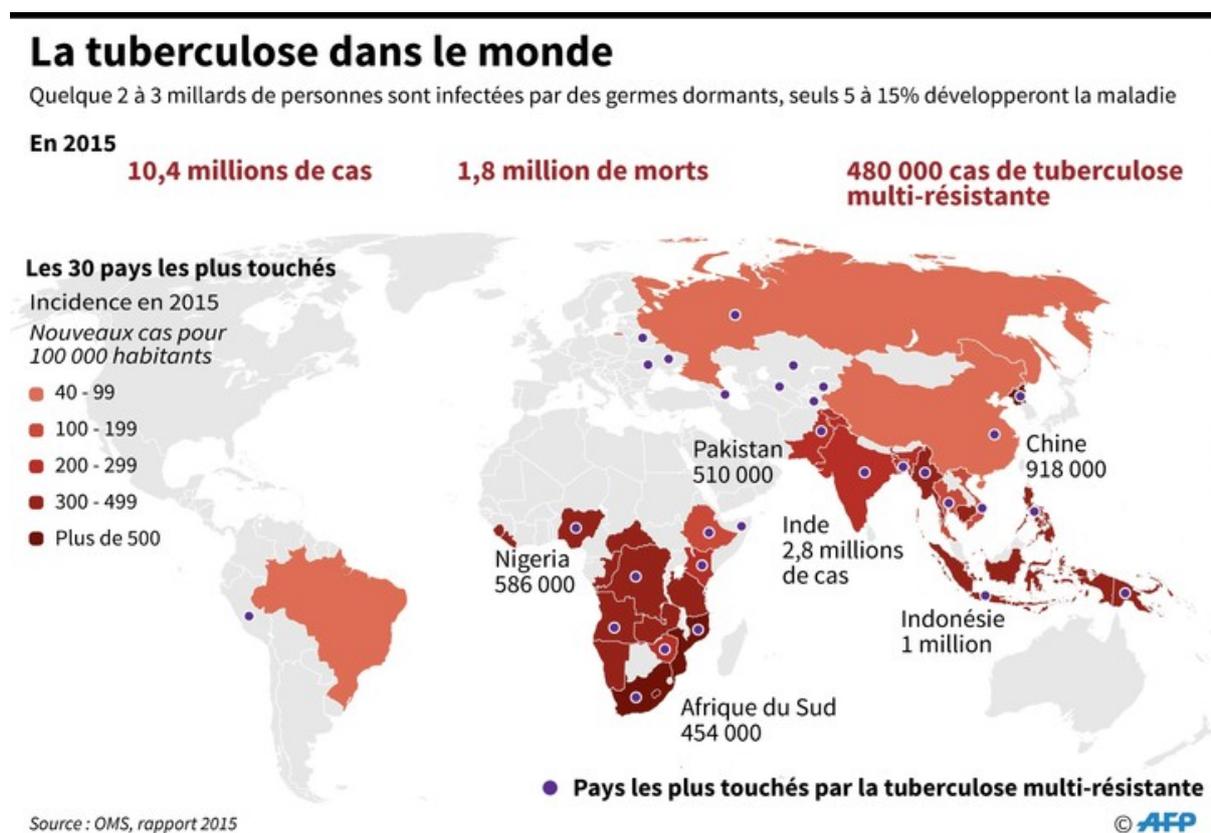


Figure 9 : régions à haut risque de tuberculose en 2015 d'après l'OMS

La tuberculose touche surtout les adultes en âge de procréer mais le risque existe pour toutes les tranches d'âge. Le risque de méningite tuberculeuse survient par contre plus fréquemment chez les enfants.

2. Caractéristiques physiopathologies

La tuberculose est une maladie contagieuse causée par une bactérie qui compte une cinquantaine d'espèces et variétés. Toutes ces espèces ne sont pas responsables de pathologies chez l'être humain. Ce bacille possède environ 4000 gènes soit un génome riche pour le monde bactérien. Le bacille de Koch, se présente sous forme d'un bâtonnet légèrement incurvé de 3-5 µm de long sur 0,3 µm de large. Il est difficilement colorable au bleu de méthylène. L'acido-alcool-résistance est le caractère distinctif du genre *Mycobacterium*.

Lors de l'étude du bacille, Koch se rend compte que les cultures bactériennes ne se développent qu'entre 28 et 41°C avec un optimum à 37-38°C et que le bacille est aérobic strict. Il ne peut donc pas se développer en milieu extérieur mais uniquement chez les mammifères. Cependant il est important de distinguer le bacille de la tuberculose humaine qui est *Mycobacterium tuberculosis* de celui de la tuberculose bovine c'est-à-dire *M. bovis* (57).

La tuberculose est transmise par voie aérienne lors d'expectoration de gouttelettes contenant les bactéries par la toux des malades ou autres sécrétions bronchiques comme les éternuements ou les crachats. Il suffit d'une très faible inoculation par inhalation de ces gouttelettes pour contaminer une personne saine. On estime qu'une personne tuberculeuse non traitée peut infecter en moyenne une dizaine de personnes chaque année. Quelques animaux domestiques peuvent constituer de bons réservoirs pour des souches proches de *M. tuberculosis* comme *M. bovis* et ainsi créer un risque de transmission par voie alimentaire. L'homme est le principal réservoir de la bactérie qui est très résistante. Elle peut par exemple survivre plusieurs semaines dans un crachat et plusieurs mois dans la terre.

Toutes les personnes qui contracteront le bacille de Koch ne développeront pas forcément la maladie. Seule 5 à 10% des personnes infectées développeront des symptômes. Le risque de développer la maladie est plus important chez les personnes malnutries, diabétiques ou vivant avec le VIH (20 à 30% de risque de plus de

développer la maladie évolutive). Chez les personnes en bonne santé par contre, le bacille se retrouve emprisonné par le système immunitaire dans la plupart des cas et la maladie reste donc asymptomatique voire inexistante pour le patient. Les personnes infectées qui ne sont pas (encore) malades ne peuvent pas transmettre la maladie.

Mycobacterium tuberculosis a la capacité de rester dans l'organisme à l'état dormant pendant des années puis elle peut se réveiller en cas d'immunodépression et alors devenir active, symptomatique et contagieuse. Lorsqu'elle sort de cet état de dormance, la tuberculose pulmonaire (manifestation la plus fréquente de la tuberculose) se manifeste par une toux chronique productive voire sanglante, de la fièvre peu intense mais persistante, des douleurs thoraciques, une asthénie, une perte de poids et des sueurs nocturnes.

Ces symptômes bénins peuvent durer plusieurs mois et donc être responsables d'un retard de diagnostic. Ce sont des symptômes non alarmants et donc le patient ne consulte pas rapidement en espérant qu'ils passent tout seul. Dès le début des symptômes, le patient est déjà contagieux et le retard de consultation accroît donc la transmission du bacille chez d'autres personnes ; il est donc important de consulter dès l'apparition des premiers symptômes. La tuberculose peut donc soit rester asymptomatique soit se manifester au bout de quelques jours, mois ou années.

Dans moins de 15% des cas, l'infection peut se propager dans d'autres organes et régions de l'organisme tels que le rein, le cerveau, l'intestin, les os et bien d'autres. La tuberculose est alors dite « extra-pulmonaire » et a des manifestations différentes selon les régions touchées (méningite tuberculeuse dans le cerveau...). Contrairement à la tuberculose pulmonaire, la tuberculose extra-pulmonaire n'est pas contagieuse (58).

Les personnes immunodéprimées sont les plus à risque de développer une tuberculose en particulier les patients VIH. Chacun de ces deux agents accélère la progression de l'autre. La tuberculose est d'ailleurs la principale cause des décès des malades du SIDA. D'après l'OMS, 35% des décès parmi les personnes vivant avec le VIH sont dus à la tuberculose surtout en Afrique. De même le tabagisme augmente le risque de tuberculose évolutive et de décès. En effet 20% des cas de tuberculose symptomatique dans le monde concerne des personnes fumeurs.

La lutte contre cette infection repose essentiellement sur le dépistage, le diagnostic précoce et le traitement des cas déclarés grâce à des antibiotiques adaptés mais surtout par la prévention grâce au vaccin BCG car on commence à voir apparaître des souches ultrarésistantes aux antibiotiques.

3. Vaccin préventif

Il a fallu attendre 1921 et le développement du BCG (Bacille de Calmette et Guérin) pour prévenir de la tuberculose. Jusqu'aux années 40, aucun traitement ne permettait de soigner la tuberculose. Aujourd'hui il existe différentes associations permettant de guérir les tuberculeux. Ces traitements doivent être suivis au minimum six mois et poursuivis jusqu'à deux ans si nécessaire. Une mauvaise observance peut être responsable de résistance aux antibiotiques utilisés.

La vaccination a surtout pour but de protéger les jeunes enfants contre les formes graves de tuberculose précoce, de méningites et de miliaires tuberculeuses. Le seul vaccin à disposition aujourd'hui a été mis au point par les chercheurs français Albert Calmette et Camille Guérin en atténuant *Mycobacterium bovis*. L'efficacité du BCG est proche des 90% pour protéger les jeunes enfants des formes graves de la maladie mais ne protège les adolescents et adultes que dans un cas sur deux. Or cette population est la plus touchée par les décès attribuables à la tuberculose avec plus de 85% des décès (15). En France, le nombre de formes graves de tuberculose est très faible et stable chez les enfants depuis plusieurs années. Durant la période 2000-2009, la France n'a présenté que 3 cas de méningites par an chez les moins de 5 ans (15).

Les personnes vaccinées deviennent positives au test intradermoréaction à la tuberculine (test IDR) six semaines après la vaccination et même si la durée d'immunisation n'est pas connue, elle serait décroissante après 10 ans. Il n'y a pourtant pas d'intérêt à revacciner une personne ayant déjà reçu le vaccin même en cas d'IDR négative (59). L'existence d'une cicatrice au point d'injection du vaccin serait un argument indirect de protection individuelle (15).

Depuis le 29 mars 2016, le seul vaccin BCG disponible est le vaccin BCG Biomed-Lublin® administré par voie intradermique. Son importation de Pologne fait suite à la rupture de stock du vaccin BCG SSI® (60). La vaccination se déroule en une seule injection quelque soit l'âge du patient. A la différence du BCG SSI®, le volume de

vaccin BCG Biomed-Lublin® administré est de 0,1ml peu importe l'âge du patient. Chez les enfants de plus de 12 ans et adultes, un test tuberculinique pourra être réalisé avant l'administration du vaccin afin de déterminer le statut immunitaire du patient (60). L'intradermoréaction à la tuberculine préalable a pour but d'éviter de vacciner un enfant qui aurait déjà été infecté par le bacille de Koch.

En 1950, ce vaccin a été rendu obligatoire en France. Ce n'est qu'à partir du 14 août 2007 qu'il n'est plus obligatoire mais recommandé en métropole à partir de l'âge d'un mois et jusqu'à 15 ans et pour les personnes à risque (12). Le changement de statut légal du vaccin n'a pas été responsable d'une recrudescence de cas en France métropolitaine. Le 9 mars 2007 est sorti un avis du CSHPF qui listait les enfants à risque. La vaccination est maintenant recommandée chez les enfants devant séjourner au moins un mois d'affilé dans un pays à risque ou pour les enfants ayant au moins l'un des parents originaires de ces pays.

Depuis 2000, l'OMS estime que le développement du diagnostic précoce et celui d'un traitement efficace a permis de sauver 49 millions de vie. En un siècle, la mortalité est passée de 3 pour 1000 à 3 pour 100 000.

I. Rage

La rage est encore une maladie très répandue ; elle reste d'actualité dans le monde malgré la découverte ancienne d'un vaccin efficace. La rage est responsable de 59 000 décès par an principalement en Asie et en Afrique malgré un traitement post exposition très efficace. Elle touche essentiellement les populations pauvres et vulnérables vivant en milieu rural isolé. Ce virus touche les voyageurs avec une incidence moyenne de 6,6 expositions causées par des animaux à risque de rage pour 1000 touristes par mois de séjour (61). En France en 2016, 4200 personnes ont reçu le traitement post exposition.

1. Histoire

Le dernier cas autochtone de rage humaine en France a été rapporté en 1924. Depuis cette date, tous les cas déclarés de rage humaine en France sont des cas d'importation c'est-à-dire qu'ils concernent des personnes l'ayant contractée à l'étranger. Les

autorités de santé ont identifié 23 cas de rage depuis 1970. Le dernier cas de rage en France a été officialisé le 9 octobre 2017 chez un enfant séjournant durant ces vacances au Sri Lanka en août 2017. Il a été mordu par un chiot infecté avec lequel il jouait et n'a pas reçu de prophylaxie antirabique après l'exposition. Les symptômes ont commencé à apparaître un à deux mois après l'exposition. Il avait été admis à l'hôpital le 4 octobre et placé en réanimation, il est décédé le 18 octobre 2017 (62).

Des précautions sont donc à prendre en compte en cas de voyages en zone d'endémie comme l'Asie et l'Afrique essentiellement et plus rarement en Europe Centrale, Moyen-Orient et Amérique du Sud. La rage touche plus de 150 pays et territoires (figure 10) (63).

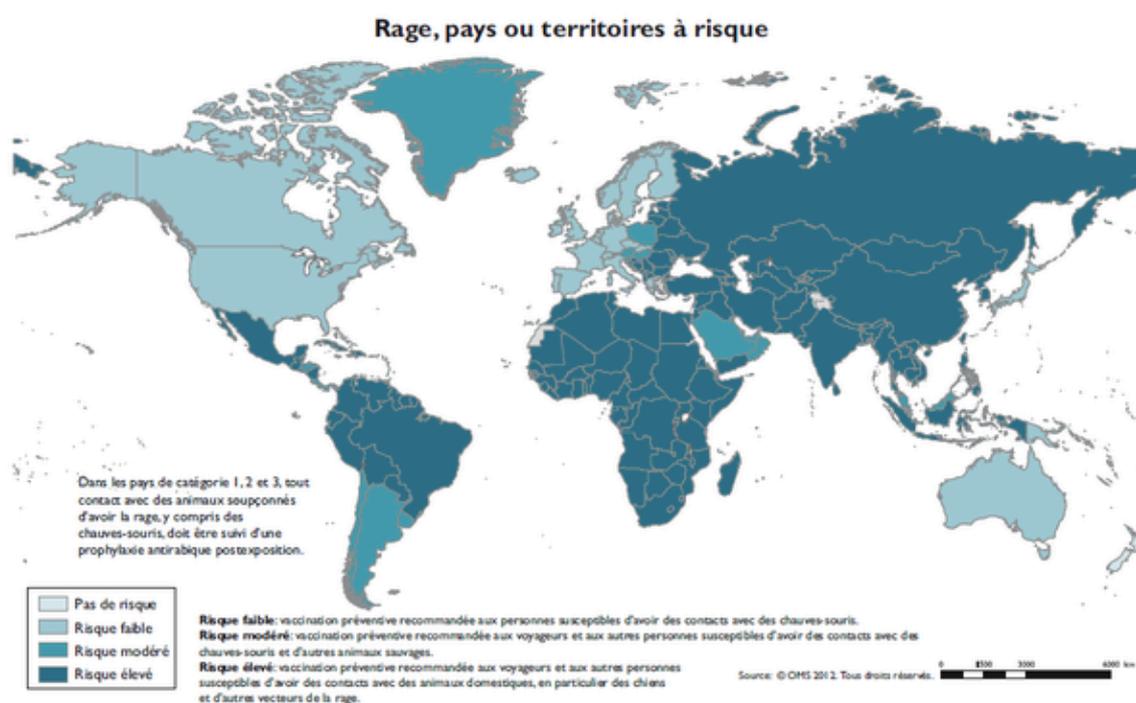


Figure 10 : régions à haut risque de rage en 2012 d'après l'OMS

Le virus de la rage est le plus souvent transmis par les chiens infectés. La transmission par l'intermédiaire des chiens représente près de 99% des cas de transmission humaine. D'autres virus de la rage qui diffèrent de ceux des chiens sont hébergés également par les chauves-souris. En Amérique, les chauves-souris sont à l'origine de la plupart des décès dus à la rage étant donné que la transmission par les chiens a presque totalement disparu dans cette région. La transmission par les chauves-souris émerge en Australie et en Europe de l'Ouest également.

2. Caractéristiques physiopathologiques

Cette infection est une zoonose qui touche surtout les carnivores. Le virus de la rage appartient au groupe *Lyssavirus* et est présent dans la salive des animaux infectés notamment les chiens et les animaux sauvages en fin de maladie. La transmission du virus a lieu le plus souvent par morsure, griffure, égratignure ou par léchage d'un animal contaminé sur une peau lésée ou sur une muqueuse. La contamination interhumaine par morsure est théoriquement possible mais n'a jamais été confirmée.

La contamination peut cependant avoir lieu lors d'une transplantation d'organes ou par transmission de la mère au fœtus. Dans de très rares cas, elle peut être contractée par inhalation d'aérosols contenant le virus (63). Le virus responsable est fragile et est rapidement inactivé par la dessiccation, par l'exposition aux rayons ultraviolets ou à certains désinfectants (64).

Le virus rabique est dit neurotrophe car il infecte le système nerveux du patient et affecte essentiellement son fonctionnement. Après l'inoculation, le virus se multiplie localement avant de se propager au système nerveux où il va infecter les neurones périphériques puis remonter à la moelle épinière. Il se propage ensuite jusqu'au système nerveux central où la réplication sera plus intense au niveau de l'hippocampe et du tronc cérébral. A ce stade, la vaccination est inefficace et le virus va se disséminer de manière antérograde à tout l'organisme. Le virus touche essentiellement les neurones qui régulent des fonctionnements autonomes comme l'activité cardiaque ou la respiration.

La période d'incubation du virus varie en général entre un et trois mois mais dans de rares cas, il peut s'étendre de quelques jours à un an en fonction de l'âge du patient, de ses antécédents, du site de morsure et de la charge virale potentiellement injectée. Plus l'inoculum est important ou les morsures profondes et plus courte sera l'incubation.

Suite à cette période d'incubation, le sujet infecté va développer dans un premier temps une fièvre accompagnée de douleurs ou de fourmillement, sensation de brûlure inexplicquée, démangeaisons ou paresthésie à l'endroit de la blessure. Le virus va ensuite se propager dans le système nerveux central afin d'induire une inflammation progressive et mortelle de la moelle épinière et l'encéphale.

Le patient va développer un tableau clinique d'encéphalite qui va débiter par une dysphagie et divers troubles neuropsychiatriques dont l'anxiété et l'agitation. La dysphagie peut être responsable d'une hydrophobie secondaire. Une fois la maladie déclarée symptomatiquement parlant, elle évolue vers le coma puis la mort par arrêt respiratoire en quelques heures à quelques jours (65).

La rage peut se manifester de deux manières différentes selon différents facteurs (63) :

- Une forme dite « furieuse » ou le décès survient en quelques jours par arrêt cardiorespiratoire. Le patient présentera une hyperactivité, excitabilité, une hydrophobie voire une aérophobie.
- Une forme paralytique ou l'évolution est plus progressive. Elle se manifeste par une paralysie progressive des muscles puis un coma qui s'installe lentement.

L'infection est toujours fatale lorsque la maladie est déclarée. Cependant en cas de contamination précoce, un traitement post exposition (vaccin anti rabique) efficace peut être mis en place. Il est utilisé chaque année environ 17 millions de fois (65).

Un unique cas de survie chez une patiente a eu lieu sans traitement post exposition en Amérique après la morsure d'une jeune fille par une chauve-souris en 2004. Elle a survécu grâce à un traitement lourd dans un service de réanimation aux États-Unis et a récupéré avec peu de séquelles. La raison de sa survie ne peut cependant être expliquée par le traitement car il a été réutilisé sur d'autres continents sans réussite (65). Le traitement a reposé sur la surveillance des symptômes, une mise sous respiration artificielle, une alimentation entérale par un tube gastro-intestinal et la prise de médicaments (Kétamine, amantadine, benzodiazépine avec des barbituriques et la ribavirine qui s'est avérée inutile) (66). Le protocole consistait à réduire les ravages du virus de la rage sur le système nerveux tout en attendant que la réaction immunitaire de la patiente prenne le dessus.

Les cas de rage se font rares et exceptionnels dans les pays développés mais le virus se propage toujours. Il est présent sur tous les continents sauf l'Antarctique mais plus de 95% des cas mortels surviennent en Afrique et en Asie. Il est donc essentiel pour le voyageur de se renseigner au préalable des risques pouvant être rencontrés lors de tout séjour à l'étranger et d'éviter tout contact avec des animaux locaux en particulier les chiens dans les pays endémiques.

3. Vaccin préventif

Le vaccin antirabique peut être utilisé avant une éventuelle exposition. Ce vaccin est recommandé pour certaines professions comme les personnels des laboratoires ou les personnes travaillant à proximité des animaux (laboratoire, gardes forestiers, zoo...). Elle est également recommandée aux voyageurs se rendant dans des zones isolées où la rage est endémique et qui souhaitent passer du temps à proximité d'animaux locaux domestiques ou sauvages en pratiquant des activités plus ou moins à risque comme l'escalade de montagne. Il en est de même pour les expatriés en cas d'absence d'accès à des centres de soin antirabique. La vaccination est d'autant plus importante chez les enfants vivants ou allant dans des zones endémiques car ils sont généralement mordus plus grièvement ou ne le signalent pas.

La prophylaxie post exposition a pour but d'éviter que le virus migre dans le système nerveux central après avoir été mordu et exposé à la rage. En cas d'exposition, le tout premier traitement consiste en un nettoyage efficace le plus rapidement possible des plaies à l'eau et au savon pendant 15 min suivi de l'utilisation d'un antiseptique et la consultation d'un centre spécialisé antirabique afin d'envisager une antibiothérapie et de contrôler l'immunité antitétanique. La prophylaxie post exposition repose sur la vaccination antirabique accompagnée potentiellement d'une sérothérapie par des immunoglobulines antirabiques le plus rapidement possible après l'exposition c'est-à-dire avant l'apparition des premiers signes (tableau 5).

La vaccination comporte 4 à 5 injections intramusculaires de vaccin sur un mois. Elle a lieu également en cas de suspicion de rage chez l'animal qui a agressé le sujet et non uniquement en cas d'infection avérée car celle-ci est difficilement diagnostiquée avant les premiers symptômes.

Tableau 5 – Recommandations OMS : La séro vaccination anti rabique selon le risque

Catégorie d'exposition	Type de contact*	Indication de la séro-vaccinale antirabique
I	Contact simple Léchage de la peau intacte Ingestion de viande cuite	Aucune si une anamnèse fiable peut être obtenue
II	Mordillage peau découverte, griffure bénigne ou excoriation Sans saignement	Vacciner** immédiatement Ne pas poursuivre la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation*** ou si la recherche de rage au laboratoire par une technique suffisamment sensible est négative.
III	Morsure ou griffure transdermique Léchage des muqueuses Léchage d'une peau érodée Exposition à des chauves-souris	Vacciner et administrer immédiatement les immunoglobulines antirabiques Ne pas poursuivre la vaccination si l'animal est confirmé négatif pour la rage à l'issue de la période d'observation*** ou si la recherche de rage au laboratoire par une technique suffisamment sensible est négative.
<p>* Un contact avec des rongeurs, lapins, lièvres exige de façon exceptionnelle un traitement ceux-ci n'étant nulle part dans le monde un réservoir de la rage.</p> <p>** S'il s'agit d'un chat, d'un chien ou d'un furet identifié provenant d'un secteur à faible risque ou vacciné et qu'il est placé en observation, on pourra retarder la mise en route du traitement.</p> <p>*** La période d'observation vétérinaire est de 10 jours selon l'OMS (14 jours en France) et ne s'applique qu'aux chiens, aux chats et aux furets pour lesquels la phase de contagiosité précédant les signes cliniques ne dépasse pas cette durée. On ne peut tenir compte des résultats de la période d'observation en pratique clinique si un animal autre que le chien, le chat ou le furet est impliqué. Les animaux domestiques ou sauvages suspects de rage seront euthanasiés (à l'exception des espèces protégées) pour permettre la réalisation des examens de laboratoire appropriés.</p>		

Les vaccins autorisés en France sont :

- Le vaccin rabique pasteur® qui est un vaccin entier inactivé développé sur des cellules de lignée continue Vero utilisant la souche Wistar Pitman Moore L503 0M contenant 2,5 UI par dose.
- Le vaccin Rabipur® qui est un vaccin entier inactivé produit sur des cellules d'embryon de poulet utilisant la souche Flury LEP contenant également 2,5 UI par dose.

La vaccination antirabique en pré exposition recommandée aux voyageurs à risque comprend trois injections de vaccin aux jours 0, 7 et 21 ou 28. Elle permet une protection contre les contaminations non reconnues ou non signalées et elle est également une forme d'anticipation sur une contamination identifiée en particulier chez les voyageurs. Elle permet ainsi de rassurer le patient et de lui laisser le temps d'atteindre une structure médicale fiable en cas de voyage dans des régions reculées. De plus la vaccination prophylactique permet de réduire le nombre d'injections vaccinales en cas de contamination et d'éviter l'utilisation des immunoglobulines (67).

La vaccination rabique en post exposition recommandée en cas de morsure à risque dépend du statut immunitaire du patient :

- Chez le sujet non immunisé :
 - Le protocole de Essen comprend cinq injections de vaccins aux jours 0, 3, 7, 14, et 28.
 - Le protocole 2-1-1 ou de Zagreb comprend lui deux injections de vaccin au jour 0 dont une dans chaque deltoïde puis une injection aux jours 7 et 21.
- Chez le sujet immunisé dans le passé :
 - Le protocole comprend deux doses administrées dont une à J0 et une à J3.

Les immunoglobulines peuvent être administrées en même temps que la première injection de vaccin donc à J0 lorsqu'elles sont indiquées.

Suites à la vaccination pré exposition, le taux d'anticorps reste élevé et efficace au-delà de 10 ans après la 3^{ème} dose par voie intradermique (68). Il est donc recommandé de ne pas réaliser un rappel à 1 an même pour les séjours à long terme ou répétés et qu'en cas d'exposition animale, une injection à J0 et J3 sans immunoglobuline est suffisante pour assurer la sécurité du patient. Un schéma accéléré de vaccination avec uniquement deux doses à J0 et J7 a été proposé pour les voyageurs de dernière minute (69).

Le profil de sécurité du médicament est rassurant car le taux de notification d'effet indésirable est estimé entre 0,4 et 3,6 cas pour 100 000 doses et de 0,2 à 0,6 cas graves pour 100 000 doses. Les effets indésirables décrits sont généralement un érythème, une douleur ou une tuméfaction mineure et passagère au point d'injection chez 35-45% des personnes vaccinées et des réactions bénignes du type fièvre, céphalées, vertiges chez 5 à 15% des personnes ayant reçu le vaccin. Les effets indésirables graves allergiques ou neurologiques sont extrêmement rares (70).

J. Leptospirose

La leptospirose est responsable de plus d'un million de cas sévères par an dans le monde avec un taux de mortalité supérieur à 10% (71). Elle est généralement bénigne mais peut conduire à des complications rénales voire à la mort (72). Au cours des deux dernières années, elle a touché 1 habitant sur 100 000 en France métropolitaine soit l'incidence la plus élevée depuis 1920 malgré la disponibilité d'un vaccin (71). Elle est 100 à 1000 fois plus importante en régions tropicales.

La leptospirose possède un vaccin indiqué essentiellement pour certaines professions. Cependant lorsqu'un voyageur reste longtemps en zone de haute prévalence ou s'il s'y rend régulièrement, le vaccin peut être proposé au cas par cas.

1. Histoire

La leptospirose ou « maladie de Weil » a été décrite pour la première fois en 1886 par le médecin allemand Adolf Weil qui décrivait une forme bruyante d'ictère flamboyant. Cependant ce n'est qu'en 1907 que l'agent bactérien fut identifié par Arthur M. Stimson qui pensait étudier les reins d'un patient supposé décédé de la fièvre jaune.

En 1917, un chercheur japonais, le Dr Inada, avec son groupe a montré le rôle du rat comme principal réservoir de la maladie et a supposé que la leptospirose a été introduite en Europe dans le XVIIIème siècle suite à l'arrivée du *rattus norvegicus* ou rat de Norvège qui est une espèce de rat de la famille des Muridae originaire du Japon, du nord de la Chine et de l'est de la Russie.

Cette maladie a été responsable de deux épidémies dont la première en 1949 toucha 77 personnes qui se baignaient dans le Loing à Montargis puis en 1964 en Dordogne où 6 cas de leptospirose ont été déclarés dans une colonie de vacances de 210 enfants.

Au début des années 1970, la leptospirose fut reconnue maladie professionnelle tandis qu'elle est surtout liée aujourd'hui aux activités en plein air (73). Cette zoonose est largement répandue au niveau mondial avec une dominance tropicale. Elle est fortement présente au niveau de l'Asie, de l'Afrique subsaharienne, de l'ouest et centrale, l'Amérique centrale et du Sud (Figure 11). Le risque d'infection est également

influencé par le climat. Il y a une augmentation des cas durant la période estivo-automnale liée à la chaleur et aux précipitations.

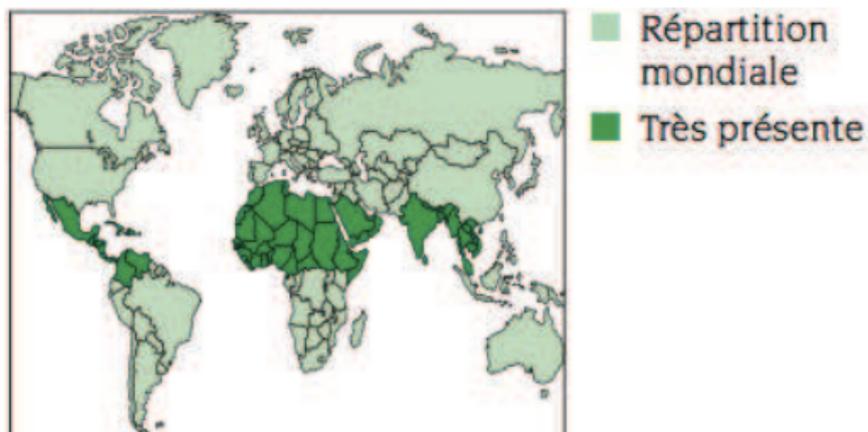


Figure 11 : régions à haut risque de leptospirose en 2004 d'après le Centre National de Recherche Scientifique (74)

Durant un séjour en vacances, les loisirs nautiques (baignade, canoé, kayak, pêche, chasse, canyoning) sont les principaux risques de contamination (72).

2. Caractéristiques physiopathologiques

La leptospirose est une maladie bactérienne dont les principaux réservoirs sont les rongeurs notamment les rats et les autres rongeurs qui sécrètent la bactérie dans leur urine. C'est une anthrozoonose causée par une bactérie spiralée du groupe *Leptospira*. Ce sont des *spirochètes*, des bacilles flagellés mobiles de petites tailles. C'est une bactérie aérobie stricte à gram négatif. Elle se répartit en 23 sérogroupes dont *icterohaemorrhagiae*, *canicola*, *australis*, *autumnalis*. La plus virulente est le *Leptospira interrogans* du séro groupe *Icterohaemorrhagiae*. *Leptospira interrogans* comprend les souches pathogènes pour l'homme et les animaux (73). Ce groupe de bactérie survit facilement dans le milieu extérieur (eau douce, sols boueux) ce qui leur confère un fort pouvoir contaminant.

Les animaux peuvent être porteurs sains de leptospires ou malades. Outre les rongeurs, les insectivores, les animaux d'élevage comme les bovins, les chevaux, les porcs ou même des animaux de compagnie comme les chiens peuvent également être des porteurs sains et transmettre la maladie. Ces animaux propagent la bactérie à travers leurs urines.

La bactérie pénètre principalement l'organisme humain à travers une brèche cutanée comme la peau lésée ou les muqueuses. Elle est transmise également par un environnement humide ou une eau douce souillée par les urines d'animaux excréteurs contaminés (15). L'homme n'est qu'un hôte accidentel.

La période d'incubation peut durer de cinq à vingt jours et peut déboucher sur différentes formes cliniques. Les signes les plus évocateurs sont un ictère conjonctival et une myalgie. Les manifestations cliniques sont peu spécifiques à la maladie et très variés allant d'un simple syndrome pseudo-grippal (une fièvre élevée avec frissons, maux de tête, douleurs articulaires et musculaires) à une atteinte multi viscérale avec un syndrome hémorragique et hémolytique, et peuvent évoluer vers une insuffisance rénale aiguë létale. Les autres formes sont généralement peu voire pas symptomatiques.

La guérison est longue avec des rechutes possibles et des complications tardives comme une uvéite ou une kératite pouvant survenir mais la plupart du temps la leptospirose ne laisse aucune séquelle.

3. Vaccin préventif

La prise en charge des formes graves se déroule en milieu hospitalier et repose sur une surveillance en réanimation, l'administration d'antibiotiques le plus tôt possible est indiquée afin de diminuer le risque de complications.

Le seul vaccin disponible en France contre la leptospirose est le Spirolept® qui est un vaccin inactivé. Il fut découvert en 1975 et protège uniquement contre la souche *Leptospira interrogans* du sérotype *Icterohaemorrhagiae* qui est l'agent de la majorité des formes les plus sévères et qui est responsable de plus d'un tiers des cas de leptospirose en France métropolitaine.

Le schéma vaccinal (Tableau 6) comporte deux injections à quinze jours d'intervalle, un rappel quatre à six mois plus tard puis tous les deux ans. Ce vaccin est à réaliser à distance des autres vaccins en l'absence d'étude. Un délai de trois semaines est donc recommandé entre cette vaccination et toutes les autres ou infections aiguës (15).

Tableau 6 : effets indésirables et contre-indications de Spirolept® selon le schéma vaccinal (Abgueguen et Pichard, 2009) (73)

	Schéma vaccinal	Effets indésirables	Contre-indications
Première injection	J 0	<ul style="list-style-type: none"> • Réactions locales ou locorégionales à type de douleur, induration, scapulalgies • Réactions systémiques rares : fièvre, céphalées, malaise, vertiges, nausées, myalgies, paresthésies ; éruptions cutanées urticariennes 	<ul style="list-style-type: none"> • En cas d'allergie à l'un des composants du vaccin • Ne doit pas être utilisé en cas de grossesse • Pas de données chez l'enfant
Deuxième injection	J 15		
Troisième injection	M 4 - 6		
Rappels	Tous les 2 ans		

J : jour ; M : mois.

La vaccination est considérée comme efficace 15 jours après la deuxième injection et persiste 2 ans en cas de vaccination complète sinon elle ne sera efficace qu'une année. L'efficacité de ce vaccin est courte et incomplète malgré de bons résultats. En effet depuis la mise en place de la vaccination contre la leptospirose chez les égoutiers par exemple en 1975, aucun cas d'infection n'a été relevé à Paris chez les patients vaccinés (73). Elle nécessite un rappel tous les deux ans.

La vaccination contre la leptospirose est destinée en France à certaines activités professionnelles mais peut être proposée au cas par cas aux voyageurs se rendant souvent et longtemps dans des zones à fortes prévalences. Elle pourra être proposée aux randonneurs en zones de rizières, plongeurs en eau douce, secouristes intervenant en zones d'inondation ou de tremblement de terre (15).

Ce vaccin est responsable de peu d'effets indésirables. Ce sont généralement les mêmes que les autres c'est-à-dire une réaction locale. Cependant dans de rares cas, de la fièvre, nausée, vertige, malaise, céphalée, myalgie, paresthésies, peuvent survenir quand même (Tableau 6).

Les mesures de prévention sont également individuelles et passent par :

- Un lavage des mains après un contact avec un animal ou de l'eau douce,
- Un lavage des yeux immédiat en cas de projection oculaire d'eau douce,
- Une protection des plaies avant tout contact avec un animal ou l'eau douce,
- Un lavage et une désinfection immédiats de toute plaie,

- Le port de gants, de bottes, de lunettes, ou de combinaison imperméable,
- Une surveillance d'un éventuel syndrome pseudo grippal post exposition.

En cas d'exposition à haut risque prévisible comme une catastrophe naturelle, un raid en milieu endémique ou pour une excursion d'un groupe militaire, en plus de la vaccination, il peut leur être proposé une chimio prophylaxie par de la doxycycline 200 mg par semaine (75).

V. Le circuit de ces vaccins

En France, nous avons donc deux catégories de vaccins, ceux qui sont recommandés et obligatoires et qui rentrent dans le calendrier vaccinal français et les vaccins qui ne sont recommandés que dans certaines circonstances (activités professionnelles à risques, départ à l'étranger dans des zones endémiques...). Ces deux catégories de vaccins se différencient également par leur circuit de vaccination. Ce circuit débute avec la décision du patient de la destination du voyage pour se terminer par l'acte vaccinal.

Les vaccins de la première catégorie sont résumés dans le calendrier vaccinal qui nous informe de l'âge auquel la vaccination doit être réalisée, des rappels, des délais de vaccination, de l'association potentielle avec d'autres vaccins. En règle générale, la délivrance de ces vaccins se déroule en officine de ville et fait suite à une prescription du médecin traitant ou spécialiste qui suit le patient et qui va le vacciner après la délivrance. La vaccination antigrippale est en expérimentation en officine de ville. La vaccination peut également avoir lieu dans un centre de vaccination. Ces vaccins sont tous pris en charge par l'assurance maladie en cas de respect de l'indication et des tranches d'âges.

Les vaccins de la deuxième catégorie ne concernent que des populations à risque et des circonstances particulières qui nécessitent donc un suivi particulier et un circuit de vaccination souvent différent du circuit classique :

1. La fièvre jaune

La vaccination contre la fièvre jaune Stamaril® suit un circuit totalement différent du circuit classique. En effet le vaccin n'est pas disponible en officine de ville. La vaccination ne peut avoir lieu que dans un centre de vaccination agréé antiamarile comme l'Institut Pasteur de Lille ou un centre de vaccination internationale comme le centre hospitalier de Tourcoing ou de Denain. Il faut au préalable récupérer un carnet de vaccination jaune en pharmacie afin que le médecin puisse le compléter. La délivrance ainsi que l'injection se déroulent dans le centre de vaccination suites à une consultation avec leur médecin et les actes ne sont pas pris en charge par la sécurité sociale. Ce vaccin n'est pas listé.

2. La méningite

Le vaccin contre la méningite du sérogroupe C et le tétravalent A/C/Y/W135 peut être pris en charge par la sécurité sociale uniquement si la vaccination a lieu dans un centre de vaccination. En cas de départ à l'étranger, ces vaccins ne sont pas pris en charge par l'assurance maladie. Les vaccins sont disponibles en officine et dans des centres spécialisés. Ce vaccin n'est pas listé.

3. La fièvre typhoïde, encéphalite japonaise, encéphalite à tique, rage

Les vaccins contre la fièvre typhoïde, l'encéphalite japonaise, l'encéphalite à tique, la rage suivent un circuit classique c'est-à-dire une primo consultation avec leur médecin traitant ou un médecin spécialisé, une délivrance en officine puis une injection soit par leur médecin soit par une infirmière. Le vaccin contre la fièvre typhoïde n'est pas listé tant dis que ceux contre les encéphalites japonaises et à tique sont liste 1.

4. Les hépatites A et B

La vaccination contre l'hépatite A n'est remboursée que chez les hommes ayant des rapports sexuels avec d'autres hommes. La vaccination contre l'hépatite B est prise en charge en cas de respect du calendrier vaccinal. L'injection des vaccins contenant les associations A et B suit le circuit classique des vaccins c'est-à-dire prescription-délivrance-injection mais ne sont pas pris en charge en cas de départ à l'étranger. Les vaccins sont disponibles en officine et dans les centres de vaccination. Les vaccins contre l'hépatite B ne sont pas listés sauf si l'antigène Hbs de l'hépatite B est associé à ceux de la diphtérie, du tétanos, de la poliomyélite, et de la coqueluche. Les vaccins protégeant contre l'hépatite A sont tous listés.

5. La tuberculose

Les vaccins contre la tuberculose peuvent être délivrés en officine, ou dans les centres de PMI, les centres de lutttes antituberculeuses, les maternités, les centres de vaccination publics. Ce vaccin est remboursé. Ce vaccin est liste 1 et peut être prescrit par un médecin ou une sage-femme.

6. La leptospirose

La vaccination contre la leptospirose est réalisée par le médecin du travail en cas de profession à risque ou par le médecin traitant au cas par cas après une évaluation individuelle des risques. La délivrance se fait en officine de pharmacie. Le prix moyen d'une injection de Spirolept® est de 40 euros non remboursé par la sécurité sociale (73). Ce vaccin n'est pas listé.

La vaccination en cas de départ à l'étranger n'est pas prise en charge par la sécurité sociale mais peut être prise en charge entièrement ou partiellement par la complémentaire santé en cas de forfait souscrit.

Conclusion

Aujourd'hui il existe plusieurs vaccins mis à notre disposition afin de nous protéger contre certaines infections encore mal soignées. Il y a donc des vaccins qui sont obligatoires ou recommandés dans le calendrier vaccinal français et d'autres qui ne seront indiqués qu'en cas d'activité professionnelle ou de loisir à risque ou en cas de départ dans des régions du monde à risque. Les caractéristiques de ces vaccins sont résumées dans l'annexe 1.

Nous avons parlé des vaccins disponibles et utilisables en France avant un séjour à risque pour se protéger de certaines infections lorsqu'un vaccin est disponible. D'autres vaccins pour d'autres infections tout aussi graves sont à l'étude en phase 4 ou possèdent une AMM dans une région donnée.

Le vaccin contre la Dengue Dengvaxia® par exemple a obtenu une AMM en décembre 2015 et est utilisé pour vacciner la population locale uniquement. Ce vaccin est utilisé dans plusieurs pays d'Amérique latine comme le Mexique, Salvador et le Brésil, et aux philippines. Ce vaccin n'est indiqué que dans les zones géographiques de haute endémicité pour la population locale. Il n'est pas recommandé pour les touristes devant séjournant dans ces régions, il n'est donc disponible qu'à l'étranger.

Le vaccin Mosquirix® est un vaccin contre le paludisme et l'hépatite B qui a eu un avis européen favorable en juillet 2015 pour vacciner les enfants en zone endémique. Il n'est indiqué qu'aux enfants entre 6 semaines et 17 mois avant toutes infections. D'autres vaccins sont à l'étude pour protéger contre Ébola, Chikungunya et autres. Tout comme Dengvaxia® et Mosquirix®, ils seront surement utilisés dans un premier temps afin de protéger la population locale et non les touristes.

Le vaccin Hecolin® est un vaccin contre l'hépatite E (génotype 4) qui est disponible uniquement en Chine depuis 2011. L'OMS a cependant demandé plus de données concernant la protection de ce vaccin contre les génotypes 1, 2 et 3 en mai 2015. Des cas de transmission sanguine et congénitale ont été récemment mis en évidence en Europe.

Le pharmacien, professionnel de santé, se doit de conseiller et de prévenir les patients quant aux risques encourus dans certaines régions du monde. Certains documents et sites internet sont mis à leur disposition. On peut citer les sites internet de l'Institut Pasteur de Lille (Métis) et de Paris, mesvaccins.net, le site du ministère des affaires étrangères qui donnent des informations sur les risques infectieux mais également sur la situation politique actuelle du pays. Le guide de vaccination de 2012 permet d'avoir des informations sur les différentes infections à risques et les localiser. Le bulletin épidémiologique hebdomadaire qui est actualisé tous les ans, informe sur les recommandations sanitaires du voyageur.

ANNEXE 1 : Les vaccins disponibles pour les voyageurs

Vaccins inactivés, recombinants et anatoxines

	Spécialité	Composition antigénique	Adjuvant	Schéma vaccinal recommandé	Compagnie	Prix 2015
Virus de l'hépatite B						
X	ENGERIX B®	Antigène de surface de l'hépatite B	Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (total : 0,25 mg Al ³⁺)	0, 1 et 6 mois	GlaxoSmithKline	9,62 euros (1 seringue de 0,5 ml)
			Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (total : 0,50 mg Al ³⁺)		GlaxoSmithKline	17,29 euros (1 seringue de 1 ml).
X	HBVAXPRO®	Antigène Hbs recombinant	Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,25 mg Al ⁺)	0, 1, 6 mois ou 0, 1, 2, 12 mois	SANOFI PASTEUR	9,13 euros (suspension injectable à 5 µg)
			Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,50 mg Al ⁺)		SANOFI PASTEUR	16,41 euros (suspension injectable à 10 µg)
			Pas d'adjuvant		SANOFI PASTEUR	Hôpitaux
	FENDRIX®	Antigène de surface de l'hépatite B	Adjuvant AS04C contenant : -3-O-desacyl-4'-monophosphoryl lipide A (MPL)2 : 50 µg. Adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,5 mg Al ³⁺ au total)	4 doses de 0,5 ml administrées à 0, 1, 2 et 6 mois chez insuffisants rénaux	GlaxoSmithKline	Hôpitaux

	Spécialité	Composition antigénique	Adjuvant	Schéma vaccinal recommandé	Compagnie	Prix 2015
Virus de l'hépatite A + virus de l'hépatite B						
	TWINRIX®	Virus de l'hépatite A inactivé (720 U ELISA) + antigène de surface du virus de l'hépatite B (20 µg)	VHA adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,05 mg Al3+) + HBS adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,4 mg Al3+)	0, 1 et 6 mois	GlaxoSmithKline	Prix libre
		Virus de l'hépatite A inactivé (360 U ELISA) + antigène de surface du virus de l'hépatite B (10 µg)	VHA adsorbé sur hydroxyde d'aluminium, hydraté (0,025 mg Al3+) + HBS adsorbé sur phosphate d'aluminium (0,2 mg Al3+)		GlaxoSmithKline	Prix libre
Virus de l'hépatite A						
	HAVRIX®	Virus de l'hépatite A, souche HM 175 (inactivé)	Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,50 mg Al3+)	2 doses. 2ème 6 à 12 mois après la 1ère	GlaxoSmithKline	23,80 euros (1440 U/1 ml)
			Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,25 mg Al3+)		GlaxoSmithKline	15,52 euros (720 U/0,5 ml)
	AVAXIM®	Virus de l'hépatite A souche GBM inactivé	Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,15 mg d'aluminium).	2 doses. 2ème 6 à 18 mois après la 1ère	SANOFI PASTEUR	15,52 euros (1 seringue pré remplie + 2 aiguilles)
			Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium (0,3 mg d'aluminium).		SANOFI PASTEUR	23,80 euros (1 seringue pré remplie de 0,5 ml)
	VAQTA®	Virus de l'hépatite A (souche CR326F) (inactivé)	Adsorbé sur sulfate d'hydroxyphosphate d'aluminium amorphe (0,45 mg Al3+)	2 doses. 2ème 6 à 18 mois après la 1ère	Mérieux MSD	23,51 euros (Ser/1ml+2Aig)

	Spécialité	Composition antigénique	Adjuvant	Schéma vaccinal recommandé	Compagnie	Prix 2015
Virus de l'hépatite A + <i>Salmonella typhi</i>						
	TYAVAX®	Virus de l'hépatite A, souche GBM (inactivé) + polyside Vi de <i>Salmonella typhi</i> (souche Ty 2)	Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,3 mg d'Al).	1 dose de Tyavax + 1 dose d'un vaccin hépatite A 6 à 12 mois plus tard (ou inversement)	SANOPI PASTEUR	Prix libre
Virus de la rage						
	RABIPUR®	Virus (souche Flury LEP) produit sur cellules d'embryon de poulet et inactivé		Primovaccination : 3 doses jours 0, 7 et 21 ou 28 ; post- exposition : 2 doses jour 0 et 3	Novartis	Prix libre
	VACCIN RABIQUE PASTEUR®	Virus (souche Wistar Rabies PM/WI38 1503-3 M) produit sur cellules Vero et inactivé		Primovaccination : 3 doses jours 0, 7 et 21 ou 28 ; post- exposition : 5 doses de Vaccin rabique Pasteur de 0,5 ml sont administrées à J0, J3, J7, J14 et J28	SANOPI PASTEUR	Prix libre
Virus de l'encéphalite japonaise						
	IXIARO®	Virus de l'encéphalite japonaise, souche SA14- 14-2 (inactivé)	Adsorbé sur hydroxyde d'aluminium hydraté : 0,25 mg Al3+	2 doses J0, J28	Intercell AG	Prix libre

	Spécialité	Composition antigénique	Adjuvant	Schéma vaccinal recommandé	Compagnie	Prix 2015
Leptospirose						
	SPIROLEPT®	<i>Leptospira icterohaemorrhagiae</i> inactivé	Pas d'adjuvant	Primovaccination : JO J15. Rappel après 4 à 6 mois.	IMAXIO	Prix libre
Virus de l'encéphalite à tiques						
	TICOVAC®	Virus de l'encéphalite à tiques, souche Neudöerfl, inactivé	Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,17 mg Al3+)	3 injections : MO, M1 à 3, M5 à 12	Pfizer	Prix libre
			Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,35 mg Al3+)			Prix libre
	ENCEPUR®	Virus de l'encéphalite à tiques (souche K23)	Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,3-0,4 mg Al3+)	3 injections : MO, M1 à 3, M9 à 12	Novartis	Prix libre
Salmonella typhi						
	TYPHERIX®	Polyosides Vi de <i>Salmonella typhi</i> (souche Ty2)	Pas d'adjuvant	1 dose	GlaxoSmithKline	Prix libre
	TYPHIM VI®	Polyosides de <i>Salmonella typhi</i> (souche Ty2)	Pas d'adjuvant	1 dose	SANOFI PASTEUR	Prix libre

	Spécialité	Composition antigénique	Adjuvant	Schéma vaccinal recommandé	Compagnie	Prix 2015
Méningocoque						
X	MENJUGATE®	Antigène polysaccharidique de séro groupe C conjugué à DT	Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium (0,3 à 0,4 mg Al3+)	Mois 12	GSK	22,45 euros (seringue pré remplie de 0,6 ml)
X	NEISVAC®	Antigène polysaccharidique de séro groupe C conjugué à TT	Adsorbé sur de l'hydroxyde d'aluminium hydraté (0,5 mg Al3+)	Mois 12	Baxter	22'73 euros (1 seringue + 2 aiguilles)
	MENVEO®	Antigène polysaccharidique de séro groupes A, C, Y, W135 conjugué à DT	Pas d'adjuvant	1 dose unique	Novartis	50,80 euros (fl de poudre + fl de solution, bte unitaire)
	NIMENRIX®	Antigène polysaccharidique de séro groupes A, C, Y, W135 conjugué à DT	Pas d'adjuvant	1 dose	GlaxoSmithKline	43,95 euros depuis le 02/01/18

Vaccins vivants atténués

	Spécialité	Composition antigénique	Adjuvant	Schéma vaccinal recommandé	Compagnie	Prix 2015
Virus de la fièvre jaune						
	STAMARIL®	Virus vivant atténué (souche 17D-204)	Pas d'adjuvant	1 dose	SANOFI PASTEUR	Prix libre
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>						
X	BCG Biomed-Lublin®	Souche de <i>Mycobacterium bovis</i> vivante atténué (souche danoise 1331)	Pas d'adjuvant	1 dose	SANOFI PASTEUR	10,72 euros (boîte de 1, avec nécessaire d'injection)

X Recommandé dans le calendrier vaccinal

Bibliographie

1. BEH hors-série - Recommandations sanitaires pour les voyageurs, 2017 / 2017 / Archives / BEH - Bulletin épidémiologique hebdomadaire / Publications et outils / Accueil [Internet]. [Cité 10 sept 2017]. Disponible sur : <http://invs.santepubliquefrance.fr/Publications-et-outils/BEH-Bulletin-epidemiologique-hebdomadaire/Archives/2017/BEH-hors-serie-Recommandations-sanitaires-pour-les-voyageurs-2017>
2. INPES - Calendrier des vaccinations 2016 [Internet]. [Cité 13 sept 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/calendrier/calendrier-vaccination.asp>
3. calendrier_vaccinations_2017.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/calendrier_vaccinations_2017.pdf
4. Expérimentation de la vaccination à l'officine - Le pharmacien - Ordre National des Pharmaciens [Internet]. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.ordre.pharmacien.fr/Le-pharmacien/Champs-d-activites/Experimentation-de-la-vaccination-a-l-officine>
5. L'action du vaccin, dépendante de son mode d'administration : nouvelles pistes [Internet]. [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/layout/set/print/espace-journalistes/l-action-du-vaccin-dependante-de-son-mode-d-administration-nouvelles-pistes>
6. INPES - La vaccination [Internet]. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/10000/themes/vaccination/index.asp>
7. Du 1er vaccin à nos jours : retour sur une révolution médicale [Internet]. Vocation Santé. 2016 [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.vocationsante.fr/du-1er-vaccin-a-nos-jours/>
8. Histoire de la vaccination [Internet]. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.vaccination-info.be/vaccination-bon-a-savoir/histoire-de-la-vaccination>
9. OMS | Variole [Internet]. WHO. [Cité 12 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/topics/smallpox/fr/>
10. updated_disease_candidate_table.pdf [Internet]. [cité 12 sept 2017]. Disponible sur: https://www.cartercenter.org/resources/pdfs/news/health_publications/itfde/up

- dated_disease_candidate_table.pdf
11. L'arrêt du BCG obligatoire n'a pas provoqué de résurgence de la tuberculose. La Croix [Internet]. 21 mars 2017 [cité 13 sept 2017]; Disponible sur: <http://www.la-croix.com/Sciences-et-ethique/Sante/Larret-BCG-obligatoire-provoque-resurgence-tuberculose-2017-03-21-1200833674>
 12. BCGcircul14082007.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/textes/BCGcircul14082007.pdf>
 13. 1133.pdf [Internet]. [cité 16 sept 2017]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1133.pdf>
 14. Fièvre jaune [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 25 nov 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievre-jaune>
 15. guide vaccination 2012.pdf.
 16. Rechercher [Internet]. Institut Pasteur. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/search/fievre%20jaune>
 17. Une seule dose de vaccin contre la fièvre jaune et... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/7017-une-seule-dose-de-vaccin-contre-la-fievre-jaune-et-un-certificat-valable-a-vie-les-pays-peuvent-le-decider-immEDIATEMENT>
 18. Fièvre jaune - MesVaccins.net [Internet]. [cité 18 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/17-fievre-jaune>
 19. López P, Lanata CF, Zambrano B, Cortés M, Andrade T, Amemiya I, et al. Immunogenicity and Safety of Yellow Fever Vaccine (Stamaril) When Administered Concomitantly With a Tetravalent Dengue Vaccine Candidate in Healthy Toddlers at 12-13 Months of Age in Colombia and Peru: A Randomized Trial. *Pediatr Infect Dis J.* oct 2016;35(10):1140-7.
 20. Cottin P, Niedrig M, Domingo C. Safety profile of the yellow fever vaccine Stamaril®: a 17-year review. *Expert Rev Vaccines.* 1 nov 2013;12(11):1351-68.
 21. OMS | Fièvre jaune (France – Guyane française) [Internet]. WHO. [cité 10 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/csr/don/30-august-2017-yellow-fever-french-guiana/fr/>
 22. Un Néerlandais contracte la fièvre jaune au Suriname - Toute l'actualité de la Guyane sur Internet - FranceGuyane.fr [Internet]. France-Guyane. [cité 25 nov 2017]. Disponible sur: <http://www.franceguyane.fr/regions/amazonie-caraibes/un-neerlandais-contracte-la-fievre-jaune-au-suriname-339013.php>

23. Fièvres typhoïde et paratyphoïde [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/fievres-typhoide-paratyphoide>
24. says DD. Histoire de Fièvre Typhoïde [Internet]. News-Medical.net. 2010 [cité 19 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/Typhoid-Fever-History-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Typhoid-Fever-History-(French).aspx)
25. What We're Researching: Typhoid Fever History | History of Vaccines [Internet]. [Cité 20 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.historyofvaccines.org/content/blog/what-were-researching-typhoid-fever-history>
26. salmonellose.pdf [Internet]. [cité 20 sept 2017]. Disponible sur : <http://medecinetropicale.free.fr/cours/salmonellose.pdf>
27. 074000181.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.ladocumentationfrancaise.fr/var/storage/rapports-publics/074000181.pdf>
28. TYPHERIX, solution injectable en seringue pré-remplie - Vaccin typhoïdique polysidique - Remise à disposition transitoire - ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé [Internet]. [cité 20 sept 2017]. Disponible sur : <http://ansm.sante.fr/S-informer/Informations-de-securite-Ruptures-de-stock-des-medicaments/TYPHERIX-solution-injectable-en-seringue-pre-remplie-Vaccin-typhoïdique-polysidique-Remise-a-disposition-transitoire>
29. Valneva. Vaccin Vivotif | Vaccin contre la fièvre typhoïde [Internet]. [cité 20 sept 2017]. Disponible sur: <https://vaccines411.ca/vivotif-vaccine/index-fr.php>
30. VIVOTIF - MesVaccins.net [Internet]. [cité 20 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/451-vivotif>
31. Méningites à méningocoques [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/meningites-meningocoques>
32. Histoire de la méningite [Internet]. News-Medical.net. 2009 [cité 23 sept 2017]. Disponible sur: [https://www.news-medical.net/health/History-of-Meningitis-\(French\).aspx](https://www.news-medical.net/health/History-of-Meningitis-(French).aspx)
33. CT-6086_MENCEVAX_-_CT-_6086.pdf [Internet]. [cité 26 nov 2017]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/CT-6086_MENCEVAX_-_CT-_6086.pdf
34. Nouvelles recommandations vaccinales contre la mén... - MesVaccins.net

- [Internet]. [cité 24 sept 2017]. Disponible sur:
<https://www.mesvaccins.net/web/news/10278-nouvelles-recommandations-vaccinales-contre-la-meningite-c>
35. CT-13508_BEXSERO _Ins_Avis2_CT13508.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-13508_BEXSERO%20_Ins_Avis2_CT13508.pdf
 36. Hepatite A.pdf [Internet]. [cité 29 sept 2017]. Disponible sur : <http://www.chu-rouen.fr/mtph/fiches/Hepatite%20A.pdf>
 37. OMS | Hépatite A [Internet]. WHO. [cité 24 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs328/fr/>
 38. Le foie et les hépatites [Internet]. SOS Hépatites. [cité 24 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.soshepatites.org/info-hepatites/le-foie-et-les-hepatites/>
 39. OMS | Hépatite B [Internet]. WHO. [cité 30 sept 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs204/fr/>
 40. Hépatite B [Internet]. [cité 30 sept 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/hepatite-b>
 41. Burns GS, Thompson AJ. Viral Hepatitis B: Clinical and Epidemiological Characteristics. Cold Spring Harb Perspect Med [Internet]. déc 2014 [cité 2 déc 2017];4(12). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4292086/>
 42. Hépatite B : mise à disposition du vaccin FENDRIX pour les patients en insuffisance rénale [Internet]. VIDAL. [cité 2 déc 2017]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/21733/hepatite_b_mise_a_disposition_du_vaccin_fendrix_pour_les_patients_en_insuffisance_renale/
 43. 1567.pdf [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: <http://inpes.santepubliquefrance.fr/CFESBases/catalogue/pdf/1567.pdf>
 44. 15616.pdf [Internet]. [cité 13 sept 2017]. Disponible sur : <http://www.edimark.fr/Front/frontpost/getfiles/15616.pdf>
 45. Sclérose en plaques | Ligue française contre la sclérose en plaques - Chiffres et prévalence / Comprendre la SEP / Accueil [Internet]. [cité 9 janv 2018]. Disponible sur: <http://www.ligue-sclerose.fr/Comprendre-la-SEP/Chiffres-et-prevalence>
 46. Encéphalite japonaise - MesVaccins.net [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/diseases/28-encephalite-japonaise>

47. Premier cas d'encéphalite japonaise en Afrique [Internet]. Institut Pasteur. 2017 [cité 3 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/espace-presse/documents-presse/premier-cas-encephalite-japonaise-afrique>
48. avis_HCSP_vaccin_IXIARO_2013_09_03.pdf [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: https://www.mesvaccins.net/textes/avis_HCSP_vaccin_IXIARO_2013_09_03.pdf
49. Nouvel avis de l'OMS sur les vaccins contre l'encéphalite japonaise [Internet]. [cité 4 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.cmete.com/actualites/avis-oms-vaccin-encephalite-japonaise-mars-2015>
50. Haller Meningoencephalites a tiques.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur : <http://lymeaware.free.fr/lyme/Websave/maladiesatiques/www.maladies-atiques.com/TAP/Haller%20Meningoencephalites%20a%20tiques.pdf>
51. ENCEPHALITE_TIQUES.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur : https://www.biomnis.com/referentiel/liendoc/precis/ENCEPHALITE_TIQUES.pdf
52. recommandations_tiques.pdf [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: http://www.pmu-lausanne.ch/recommandations_tiques.pdf
53. CT08-04-Hansmann-jni04.pdf [Internet]. [Cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.infectiologie.com/UserFiles/File/medias/JNI/2004/CT/CT08-04-Hansmann-jni04.pdf>
54. ENCEPUR - MesVaccins.net [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/79-encepur>
55. TICOVAC ADULTES - MesVaccins.net [Internet]. [cité 7 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/vaccines/38-ticovac-adultes>
56. Tuberculose [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/node/786/draft>
57. HSMx1982x016x002x0093.pdf [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.biusante.parisdescartes.fr/sfhm/hsm/HSMx1982x016x002/HSMx1982x016x002x0093.pdf>
58. Tuberculose [Internet]. [cité 9 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.inserm.fr/thematiques/immunologie-inflammation-infectiologie-et-microbiologie/dossiers-d-information/tuberculose>
59. Décret n° 2004-635 du 30 juin 2004 relatif à la vaccination par le vaccin antituberculeux BCG et modifiant les articles R. 3112-2 et R. 3112-4 du code de la santé publique (deuxième partie : Décrets en Conseil d'Etat). 2004-635

- juin 30, 2004.
60. Le vaccin BCG contre la tuberculose du laboratoire... - MesVaccins.net [Internet]. [cité 10 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.mesvaccins.net/web/news/8671-le-vaccin-bcg-contre-la-tuberculose-du-laboratoire-biomed-lublin-remplace-le-vaccin-bcg-ssi>
 61. Steffen R, Amitirigala I, Mutsch M. Health Risks Among Travelers—Need for Regular Updates. *J Travel Med.* 1 mai 2008;15(3):145-6.
 62. Un cas de rage confirmé dans le Rhône [Internet]. Institut Pasteur. 2017 [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/sante-publique/centres-nationaux-reference/cnr/rage/cas-rage-confirme-rhone>
 63. OMS | Rage [Internet]. WHO. [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs099/fr/>
 64. WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur: http://www.who.int/rabies/en/WHO_guide_rabies_pre_post_exp_treat_humans.pdf
 65. Rage [Internet]. Institut Pasteur. 2016 [cité 14 oct 2017]. Disponible sur: <https://www.pasteur.fr/fr/node/776/draft>
 66. Protocole employé pour traiter le premier survivant connu de la rage sans vaccination antérieure publiée [Internet]. News-Medical.net. 2005 [cité 10 janv 2018]. Disponible sur: <https://www.news-medical.net/news/2005/06/15/36/French.aspx>
 67. Strady C, Hung Nguyen V, Jaussaud R, Lang J, Lienard M, Strady A. Pre-exposure rabies vaccination: strategies and cost-minimization study. *Vaccine.* 8 janv 2001;19(11-12):1416-24.
 68. Suwansrinon K, Wilde H, Benjavongkulchai M, Banjongkasaena U, Lertjarutorn S, Boonchang S, et al. Survival of neutralizing antibody in previously rabies vaccinated subjects: a prospective study showing long lasting immunity. *Vaccine.* 1 mai 2006;24(18):3878-80.
 69. Kessels JA, Recuenco S, Navarro-Vela AM, Deray R, Vigilato M, Ertl H, et al. Pre-exposure rabies prophylaxis: a systematic review. *Bull World Health Organ.* 1 mars 2017;95(3):210-219C.
 70. hcspr20130222_vaccinationragerecommandations.pdf.
 71. 2017_8-9.pdf [Internet]. [cité 11 déc 2017]. Disponible sur: http://invs.santepubliquefrance.fr/beh/2017/8-9/pdf/2017_8-9.pdf
 72. Leptospirose [Internet]. Institut Pasteur. 2015 [cité 9 nov 2017]. Disponible sur:

- <https://www.pasteur.fr/fr/centre-medical/fiches-maladies/leptospirose>
document.pdf [Internet]. [cité 24 oct 2017]. Disponible sur:
<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01121579/document>
74. 10-271-05.pdf [Internet]. [cité 10 nov 2017]. Disponible sur:
<http://publications.msss.gouv.qc.ca/msss/fichiers/2010/10-271-05.pdf>

Nom : Ajami
Prénom : Firas

Titre de la thèse : La vaccination du voyageur

Mots-clés : vaccination, touriste, voyage, conseil, prévention, infection, histoire

Résumé :

La vaccination est sûrement l'intervention de santé publique la plus efficace et la plus rentable qui soit. De nombreux vaccins ont été développés au fil du temps afin de protéger la population contre des infections de plus en plus résistantes aux traitements standards. La vaccination a permis l'éradication de nombreuses maladies dans certaines régions du monde.

Cependant dans certaines zones du monde, les infections sont de plus en plus nombreuses et les traitements rares et souvent coûteux.

Lors d'un départ à l'étranger dans un but touristique ou professionnel, le voyageur peut être confronté à divers pathogènes plus ou moins dangereux. La prévention est primordiale. Elle se base dans un premier temps principalement sur des mesures d'hygiène puis sur la vaccination lorsque celle-ci existe.

Membres du jury :

Président : Madame Cécile-Marie Aliouat, Maître de Conférences en Parasitologie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Directeur, conseiller de thèse : Monsieur Christophe Carnoy, Maître de Conférences en Immunologie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : Madame Annie Standaert, Maître de Conférences en Parasitologie de la Faculté des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques de Lille.

Assesseur : Monsieur Ibrahim Aidara, Docteur en pharmacie, Lille.