

Vaccination anti-variolique

Pr M. Dupon*, Pr T. Debord**

* Fédération de Maladies Infectieuses. Hôpital Pellegrin.
Tripode. 33076 Bordeaux Cedex

** Service des Maladies infectieuses et tropicales,
Hôpital militaire Bégin. 94163 Saint-Mandé Cedex

AVERTISSEMENT ET REMERCIEMENTS

Ce diaporama a été créé pour la majeure partie avec les diaporamas présentés lors de la formation de formateurs à la vaccination antivariolique au CRESA à Grenoble 12-14 Mars 2003. Le nom des auteurs est mentionné en bas de leurs diapositives et doit être rappelé pour chaque utilisation:

Jean Beytout PU-PH CHU Clermont Ferrand

Jean-Marc Crance ingénieur CRESA

Florence Fuchs AFSSAPS

Daniel Garin Médecin en chef CRESA

Daniel Levy-Bruhl InVS

Isabelle Morer médecin AFSSAPS

Vincent Pierre pharmacien DGS

Annie Peytavin médecin DHOS

et

Alexandre Gaulin coordonnateur Biotox DRASS Aquitaine

A ce diaporama est joint in extenso 2 diaporamas présentés à Grenoble:

Jean-Paul Boutin Médecin en chef, Pr agrégé, IMT SSA, Marseille (organisation d'une journée de vaccination)

Vincent Pierre pharmacien, Valérie Lindecker médecin DGS (préparation de la réponse à une action utilisant la variole comme arme biologique)

Vaccination antivariolique :

- * Aspects épidémiologique de la variole et stratégies vaccinales envisageables

Seuils d'immunité de groupe de maladies à prévention vaccinale

Maladie	R_0	Seuil immunité groupe
Rougeole	12-18	83-94 %
Coqueluche	12-17	92-94 %
Diphtérie	6-7	85 %
Rubéole	6-7	83-85 %
Polio	5-7	80-86 %
Variole	5-7	80-85 %
Oreillons	4-7	75-86 %

R_0 : nombre de cas secondaires induits par un cas index dans une population totalement susceptible

Source: *Epid Rev* 1993;15: 265-302

Estimation du statut vaccinal de la population française vis-à-vis de la variole

Année de naissance (âge)	Effectif	%	Couverture vaccinale théorique		Couverture vaccinale réelle estimée
			Primovaccination	Revaccination	
1979-2001 (0 à 22 ans)	17876731	29	0%	0%	0%
1972-1978 (23 à 29 ans)	5838621	10	100%	0%	50%
1966-1971 (30-34 ans)	4382967	7	100%	100%	65%
Avant 1966 (35 ans et plus)	32718106	54	100%	100%	90%

Interruption de la primo-vaccination en France en 1979

Abrogation totale de l'obligation vaccinale en 1984

Variole comme agent de bio-terrorisme

Facteurs vaccinaux limitant

- Efficacité élevée de la vaccination préventive (90-97%)
- Efficacité de la vaccination précoce (3 à 4 jours) en post-exposition pour prévenir la maladie ou en atténuer la sévérité
- Vaccination de routine a permis d'interrompre la transmission dans les zones de faible/moyenne densité
- Vaccination de routine couplée à surveillance + intervention autour de chaque cas a permis l'interruption de la transmission dans les zones urbaines ou de densité élevée
- En théorie, l'intervention autour de chaque cas devrait permettre de prévenir la transmission, même dans une population susceptible

Taux d'attaque secondaire en fonction du statut vaccinal antérieur, Pakistan, District de Shekhupura†

Jamais vaccinés	26/27	96%
Vaccinés plus de 10 ans auparavant	8/65	12%
Vaccinés durant les 10 dernières années	5/115	4%

† De Mack et al, résumé dans Fenner et coll. *Smallpox and its eradication*, pp 688

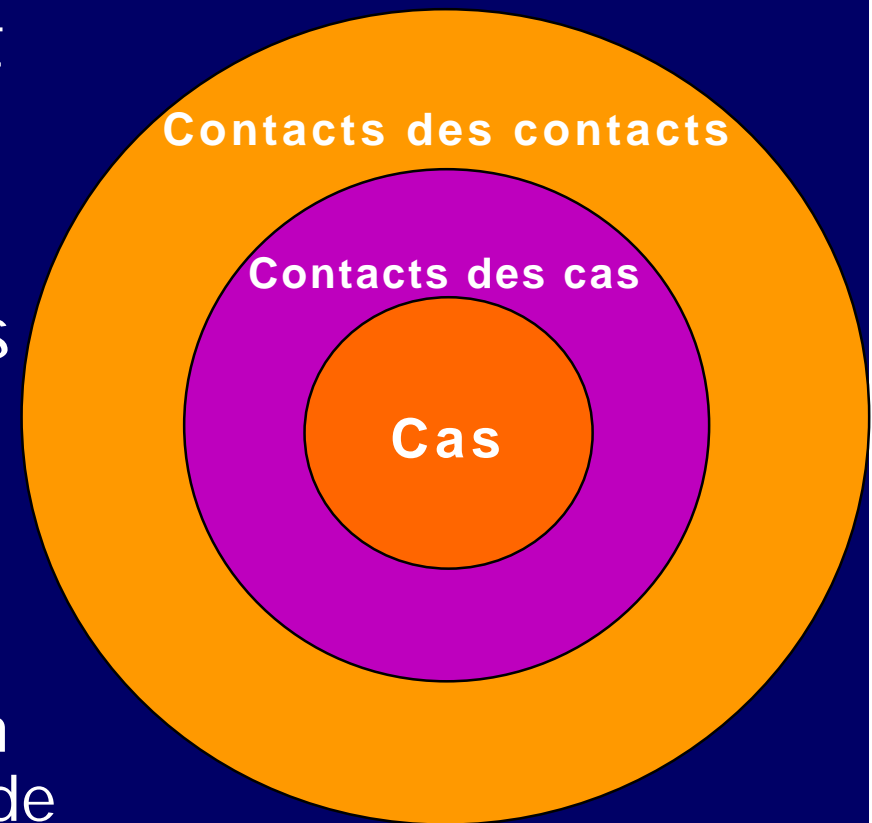
Efficacité de la vaccination en post-exposition †

	<u>Taux attaque secondaire</u>
Primo-vaccination en post-exposition	29.5%
Jamais vaccinés	47.6%
1ère vaccination dans les 10 j suivant l'exposition	75.0
Jamais vaccinés	96.3
Vaccinés ou revaccinés dans les 7 j	1.9
Jamais vaccinés	21.8

† dans Fenner F et al. *Smallpox and its Eradication*, pp 591

Stratégie de recherche et d'intervention autour des cas (stratégie en anneau)

- La principale stratégie ayant permis l'éradication a été la recherche active des cas et de leurs contacts (+ des contacts familiaux des cas)
- Intervention autour des cas
 - Isolement immédiat des cas
 - Identification et vaccination immédiate des contacts
 - Suivi des contacts pour vérifier l'absence d'apparition des symptômes (surveillance de la température)



Vaccination préventive: le dilemme

- Modélisation récente en faveur efficacité insuffisante, en cas d'attaque massive, des mesures de contrôle pour interrompre la transmission dans population susceptible
- La vaccination préventive rendrait caduque la menace terroriste
- Mais le vaccin présente un profil de tolérance non satisfaisant
- La vaccination préventive de l'ensemble de la population induirait un nombre substantiel de décès et de séquelles
- ...dans un contexte d'une menace purement théorique de survenue de la maladie

Taux de complications associés à la vaccination anti-variolique (cas/million vaccinations)

	Autoinoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinatum	Vaccine Progressive	Encéphalite post- vaccinale
Primo- vaccination	529.2	241.5	38.5	1.5	12.3
Re- vaccination	42.1	9.0	3.0	3.0	2.0
Taux de létalité	-	-	6 %	45 %	30 %

Source: pour les taux de complications: Lane et coll, 1970, JID 122:303-9 (10 states study)

pour létalité: estimation à partir données de la littérature (essentiellement Fenner et coll)

Effets indésirables attendus de la **primo-vaccination** antivariolique dans la population générale

Nb de vaccinations		Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
< 1 an	760000	385	300	11	0	32
1-4 ans	2977543	1719	695	132	1	28
5-19 ans	11842842	4396	1658	414	21	103
20-22 ans	2296346	1392	487	70	16	8
23-29 ans	2919311	1769	619	88	20	10
30-34 ans	1534038	930	325	46	11	5
35 ans et +	3271811	1983	694	99	23	11
Total	25601890	12574	4778	860	92	199

Source: Utilisation du virus de la variole comme arme biologique, InVS, décembre 2001

Effets indésirables attendus des revaccinations antivarioliques dans la population générale

Nb de Revaccinations		Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
23-29 ans	2919311	73	27	13	20	13
30-34 ans	2848929	71	26	13	19	13
35 ans et +	29446295	736	268	133	200	133
Total	35214535	880	320	158	239	158

Nombre de décès attendus après vaccination antivariolique dans la population générale

		Inoculation accidentelle	Vaccine généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccine progressive	Encéphalite vaccinale
Nb de décès	Primo	0	0	52	41	60
	Revac	0	0	10	108	48
Total	317	0	0	61	149	107

Source: Utilisation du virus de la variole comme arme biologique, InVS, décembre 2001

Estimation du nombre d'effets secondaires graves et de décès qu'entraînerait la vaccination ou la revaccination de l'ensemble des personnels de soins, de secours et apparentés (Stratégie 2, option 1)

Vaccination du personnel de soins et apparentés - Estimation du nombre d'effets indésirables attendus - Hypothèse basse

Nb de vaccinations	Inoculation accidentelle	Vaccin généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccin progressive	Encéphalite vaccinale
Primo	182	64	9	2	1
Revaccination	23	8	4	6	4
Total	205	72	13	8	5

Population à vacciner 1 200 000, couverture actuelle en primovaccination : 75%

Vaccination du personnel de soins et apparentés - Estimation du nombre de décès attendus - Hypothèse basse

		Inoculation accidentelle	Vaccin généralisée	Eczéma vaccinal	Vaccin progressive	Encéphalite vaccinale
Nb de décès	Primo	0	0	0,5	0,9	0,3
	Revac	0	0	0,2	2,8	1,2
Total		0	0	1	4	2

Population à vacciner 1 200 000, couverture actuelle en primovaccination : 75%

Source: Utilisation du virus de la variole comme arme biologique, InVS, décembre 2001

Stratégie vaccinale: Avis du CSHPF du 5/11/ 2001

Rapport InVS : « impact épidémiologique et place de la vaccination »

=> **Stratégie graduée** :

- *actuellement* : aucune vaccination, sauf équipe nationale (risques > avantages)
- *si menace précise* : vaccination d'équipes dédiées hospitalières
- *si un cas à l'étranger* : vaccination intervenants 1ère ligne
- *si cas en France* : vaccination sujets contacts

Stratégie : réaction graduée

- *Niveau 0 (actuel) - menace non spécifique (potentielle = situation actuelle)* : vaccination de l'équipe nationale d'intervention, pas de vaccination de l'ensemble de la population
- *Niveau 1 - menace avérée (plausible)* : + vaccination d'équipes hospitalières dédiées zonales
- *Niveau 2 - Un cas dans le monde* : + vaccination des intervenants de 1ère ligne
- *Niveau 3 - Un cas en France* : + vaccination de l'ensemble du personnel de santé et de secours à envisager + vaccination des sujets contacts ou exposés (vaccination en anneau ++)
- *Niveau 4 - Plusieurs cas simultanés en France* : +/- vaccination de l'ensemble de la population

La vaccination : cadre juridique

- Suppression vaccination en 1979, suppression re-vaccination en 1984
- Reprise de l'obligation de vaccination antivariolique en cas de menace d'épidémie : *Art L 3111-8 du CSP*
- Réparation par l'État des dommages imputables aux vaccinations obligatoires : *Art L 3111-9 du CSP*

Équipe nationale d'intervention (1)

- Déjà protégée pour assurer
 - ⊗ une expertise face à une suspicion
 - ⊗ la prise en charge du ou des premiers cas suspects avant le relais par l'équipe zonale
- Équipe pluridisciplinaire, mobilisable très rapidement, disponible 24H/24
 - personnels de santé (+/- 150 personnes) : équipe sanitaire « dédiée » de la zone de Paris + une équipe d'infectiologues / zone
 - professionnels non sanitaires (magistrats, policiers, pompiers, gendarmes)

Équipe nationale d'intervention (2)

- Modalités de recrutement : volontariat, une vaccination antérieure, absence de contre-indication à la vaccination
- Cadre juridique
 - décret de vaccination, sur la base des articles L.3111-8 et L.3111-9 du CSP, (JO du 12/02/2003)
 - arrêté fixant la liste composant cette équipe signé
- Calendrier : vaccination en trois vagues : 12 mars 2003, début avril 2003 et début mai 2003.

Vaccination antivariolique :

- * organisation collective

Vaccination

- Préparation de l'organisation sur l'ensemble du territoire d'une éventuelle vaccination collective contre la variole
 - guide de vaccination contre la variole (unité de vaccination de base - 4285 UVB de 190 personnes- 1000 sujets vaccinés/j avec un roulement de 2 équipes sur 12h)
 - mise à disposition du vaccin
 - formation des vaccinateurs

Organisation d'une vaccination collective

- **L'enjeu :**

Vacciner 60 millions de personnes en 14 jours

Soit 4,285 millions de personnes par jour

- **La stratégie nationale :**

La vaccination se fera grâce aux unités de vaccination de base

Principe:

1 UVB = 1000 vaccinations par jour (30 personnes/20')

Soit 4285 UVB sur le territoire français

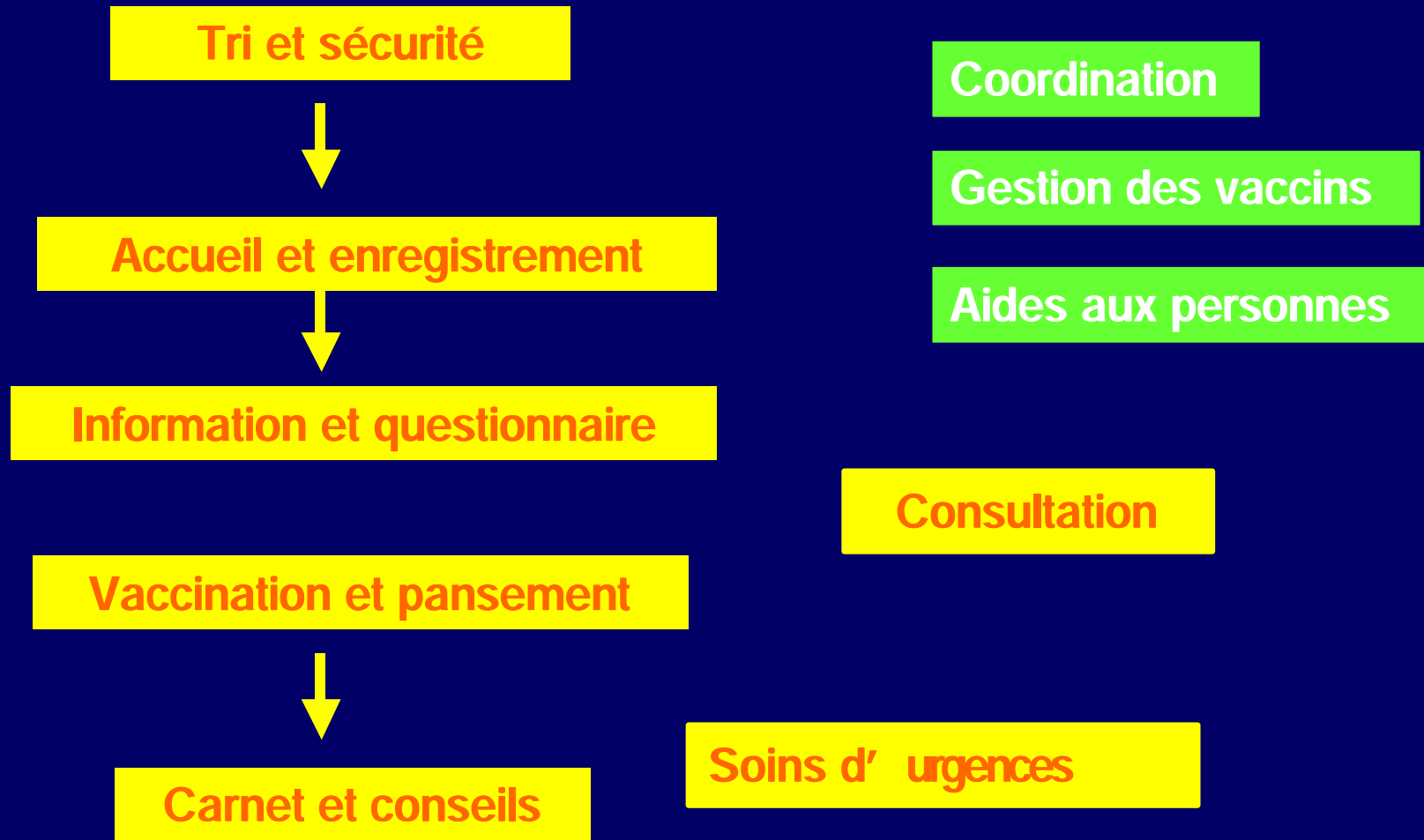
Fonctionne 12h sur 24 (deux équipes de 6h30)

190 personnes par UVB (16 médecins, 84 paramédicaux, ...)

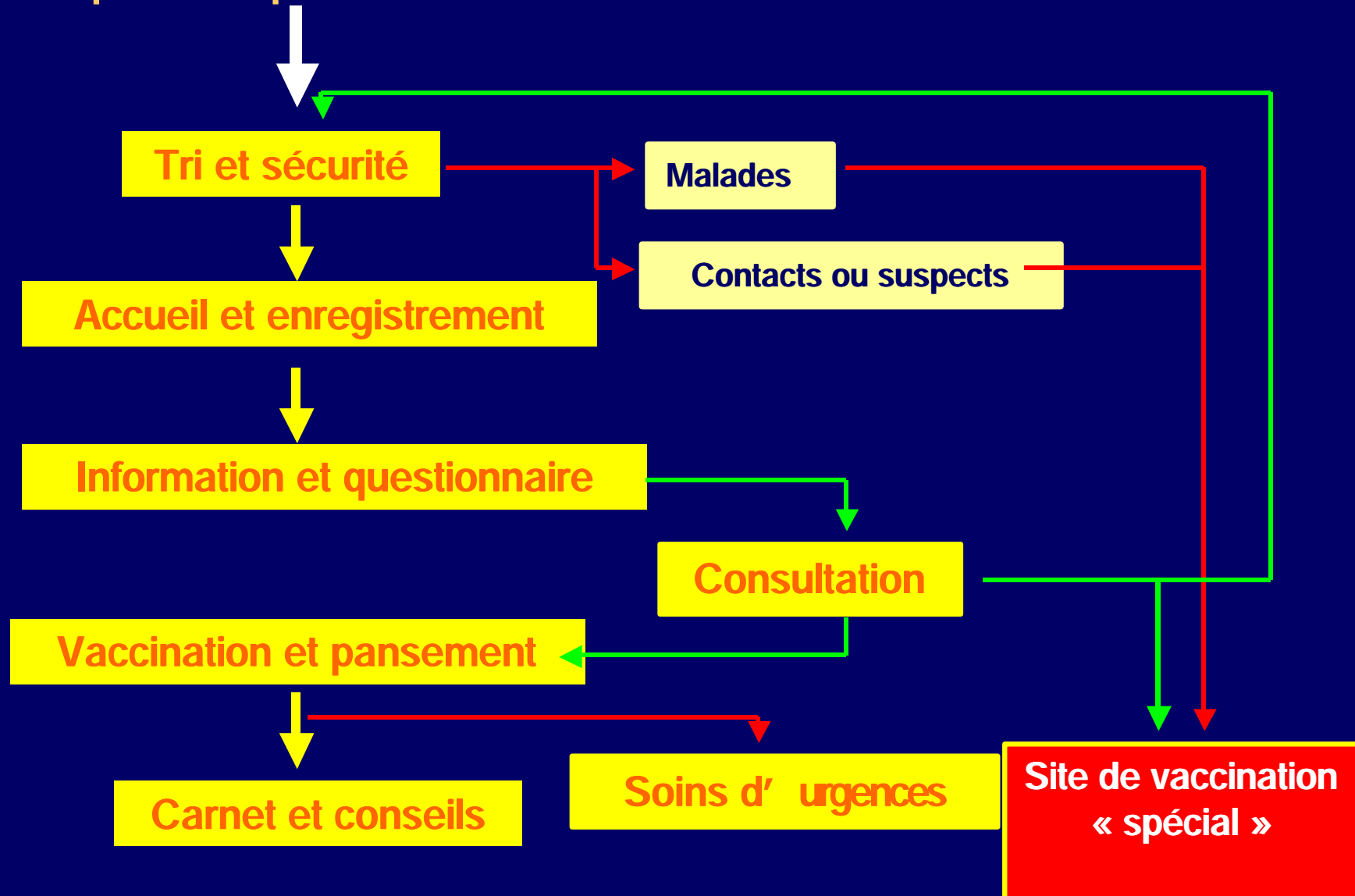
Organisation d'une vaccination collective : le site de vaccination

- ✓ Identifié à l'avance
- ✓ Facile d'accès
- ✓ Facilité de parking
- ✓ Facilement sécurisable
- ✓ Accueil d'un grand nombre de personnes
- ✓ En dehors des structures de soins habituelles
- ✓ Peut accueillir une ou plusieurs UVB

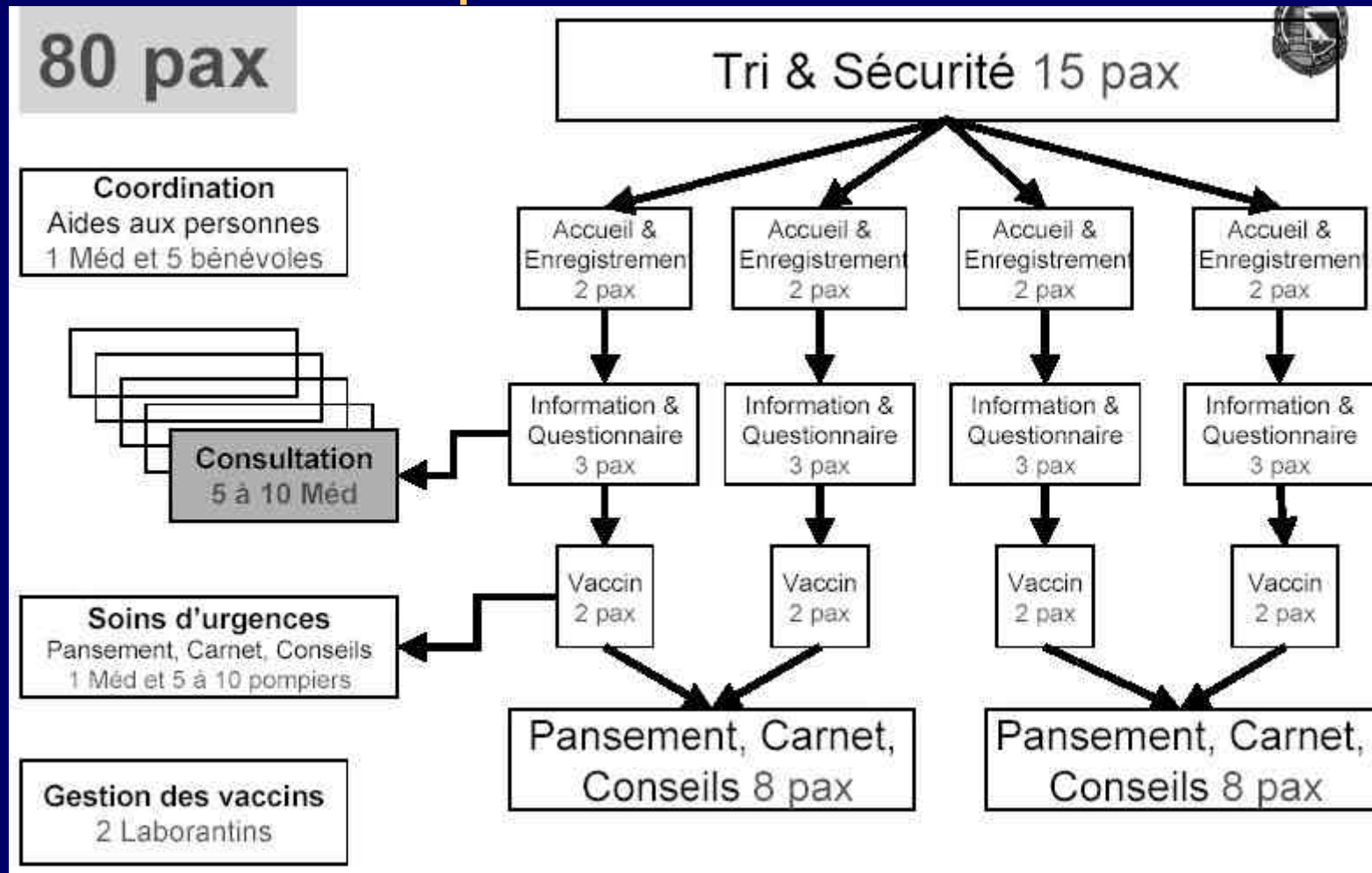
Organisation d'une vaccination collective : organisation de l'UVB



Organisation d'une vaccination collective : principe de fonctionnement de l'UVB



Organisation d'une vaccination collective : composition de l'UVB



Organisation d'une vaccination collective : le matériel nécessaire

Pour vacciner les UVB ont besoin:

- ✓ De vaccin
- ✓ De solvant (pour le vaccin Pourquier)
- ✓ D'aiguilles bifurquées

Il y a assez de vaccin sssi: vaccin reconditionné

- ✓ Pipettes et embouts stériles
- ✓ Tubes coniques
- ✓ Portoirs

Manipulation au moment de la vaccination

Organisation d'une vaccination collective : le matériel nécessaire

Matériel annexe:

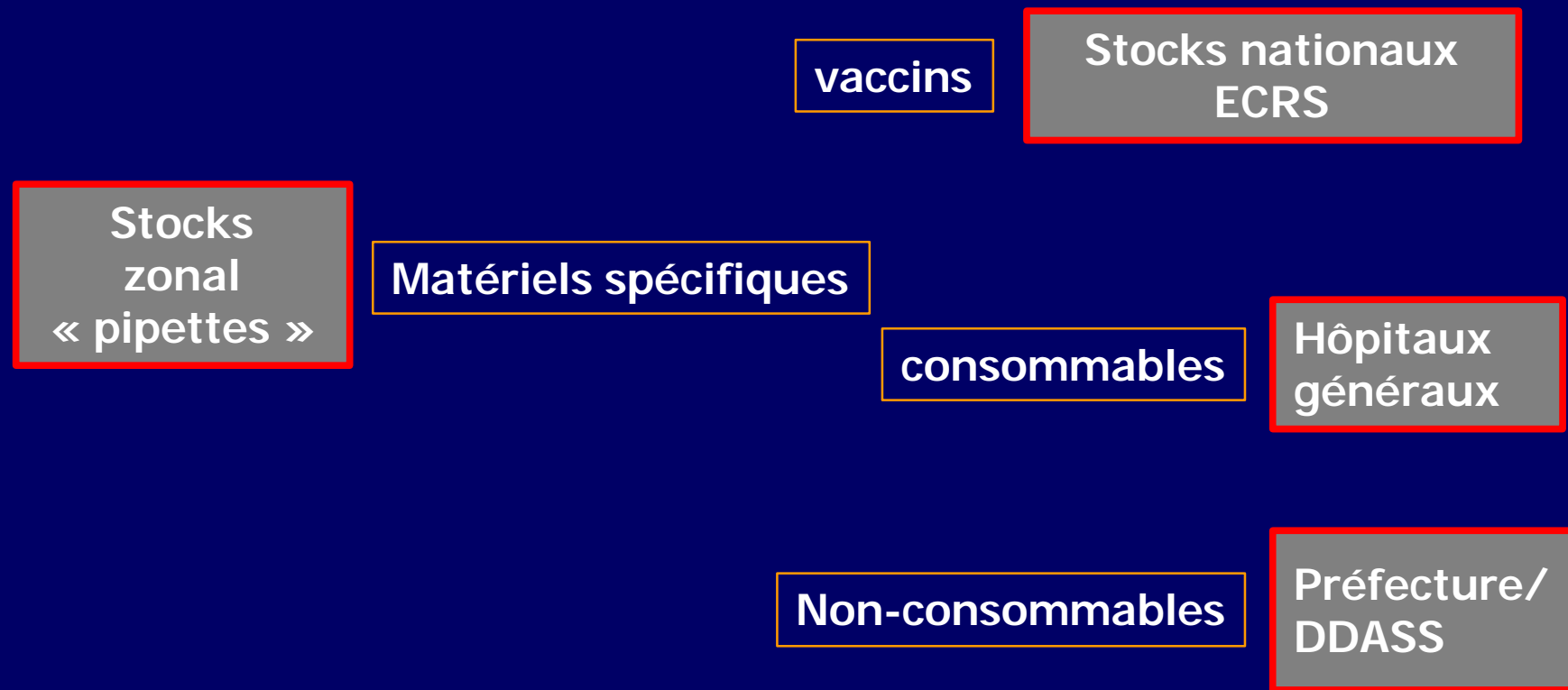
Longue liste de matériel consommable:

*Compresses, bandes adhésive, désinfectant, gants, sur blouses
Tenues de protection, conteneurs pour déchet, ...*

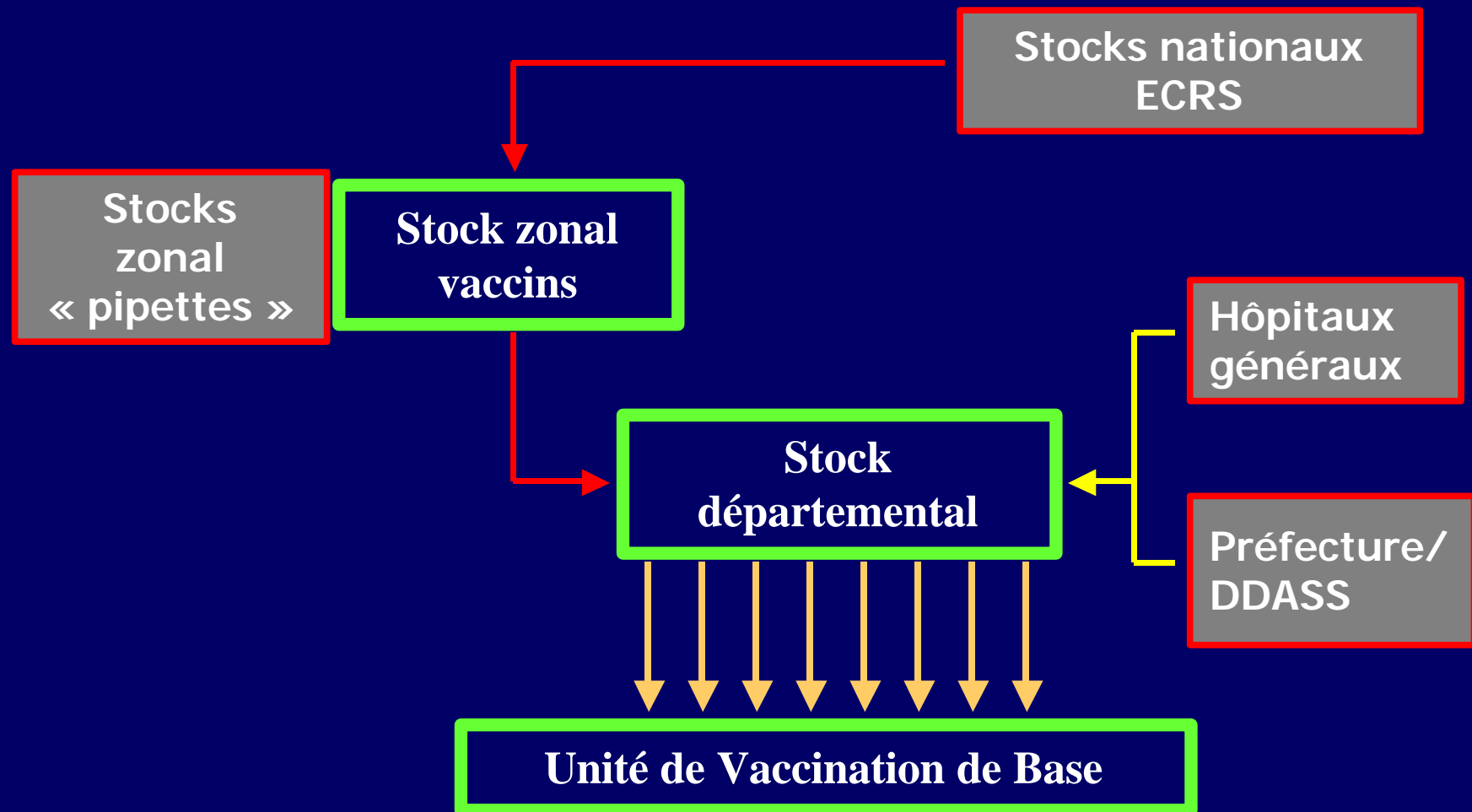
Et de matériel non consommable:

*Réfrigérateurs ou glacières, registres ou cahiers, ordinateurs,
Tables, chaises, téléphones, fax, matériel vidéo, ...*

Organisation d'une vaccination collective : une logistique pré-positionnée



Organisation d'une vaccination collective : une logistique déconcentrée



Organisation d'une vaccination collective : les lieux de stockage

- ✓ Doivent avoir la capacité de stocker le vaccin (-20°C)
- ✓ Doivent avoir le volume suffisant pour stocker le matériel nécessaire pour l'approvisionnement des UVB
- ✓ Facilement accessible
- ✓ Opérationnel 24h24
- ✓ Sites sécurisés en cas d'activation

Vaccination antivariolique:

- * les différents vaccins : le passé,
le présent, le futur

- 14 Mai 1796 : Jenner vaccine James Phipps (8 ans) avec le cowpox (de la vache blossom).
- 1^{er} juillet 1796 Inoculation de la variole.



- 1798 « An inquiry into the causes and effects of the variolae vaccine ».



- Vaccination antivariolique à l'hôpital du « Val de Grâce », Paris, 1930.



Formation de formateurs à la vaccination antivariolique. Grenoble Mars 2003. D. Garin

Vaccins 1ère génération

Vaccins cultivés sur génisse

Situation :

- *Vaccin Pourquier historique : 5,5 millions de doses*

Problèmes : périmés, déficit de solvants et de vaccino-styles, plus d'AMM.



Solutions :

- *Réduire la quantité utilisée (dilution, aiguille bifurquée)*
- *« Vrac » Aventis Pasteur*



Réponse : étude sur modèle simien

- *Montrer l'équivalence des deux vaccins Pourquier et Aventis*
- *Montrer l'équivalence des deux modes d'injection*



Vaccins 1ère génération

Matériel et méthode :

- 12 cynomolgus
- 2 manipulateurs + observateurs AFSSAPS
- 320 injections



Résultats :

- Équivalence des vaccins
- Équivalence des modes d'injection
- Effet manipulateur avec la scarification



Conséquences :

- Achat des vaccins Aventis
- Généralisation de l'usage de l'aiguille bifurquée.
- ATU et plan national variole

Millions de doses	Novembre 2001	Novembre 2002
Pourquier civil	4,3	66,2
Aventis civil	0	21,5
Pourquier militaire	0,5	7,5
Total France	4,8	95,4

Vaccins 2ème génération

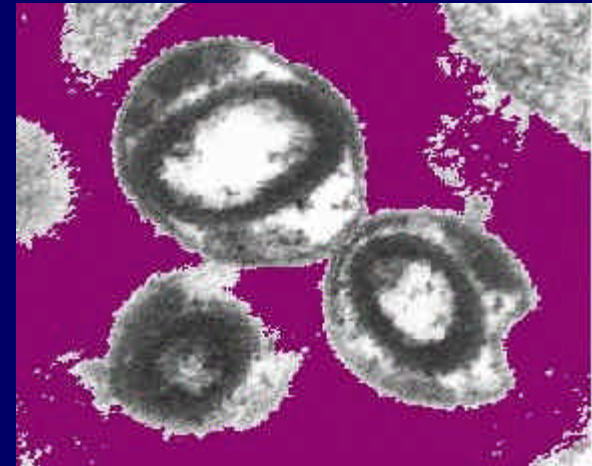
Vaccins fabriqués sur cultures cellulaires

- « *Guide line* » européen
- *Plusieurs producteurs (Acambis /Baxter : ACAM 1000 et 2000; Aventis ; Bavarian Nordic)*
- *Deux souches :*
 - Lister / Eltree*
 - New York city board of health*
- *Trois Cellules :*
 - Vero*
 - MRC5*
 - CEF*
- *Etudes de protection à faire*



Futur

- *Compréhension de la réponse induite par le vaccin*
Neuropathogénicité
- *Vaccin non réplicatifs : la troisième génération*
 - *souches virales atténuées : MVA (Bavarian Nordic) et NYVAC*
 - *virus défectif : délétion de gènes de virulence*
 - *vaccin ADN*
- *Antiviraux et immunoglobulines*
 - Administration précoce*
 - Synergie avec le cidofovir*
 - Efficacité immunoglobulines*



Vaccination

- vaccin vivant avec souche de vaccine Lister/Elstree (Europe)
- diminue l'intensité de la maladie et donc la mortalité (efficacité 91-97%), peut prévenir la maladie si donné dans les 3-4 j suivant l'exposition (apparition AC 8-10 j primovac., <7j revac.)
- réactions fréquentes parfois sévères (dont décès)
- vaccin Pourquier lyophilisé (ampoules 155 et 500 μ l : 55 10^6 doses) + vaccin Aventis liquide (ampoules 220 μ l, production récente : 17 10^6 doses)
administration par multipuncture deltoïdienne- 15 impacts avec aiguille bifurquée, dose : 1 μ l
- durée protection 3 à 5 ans primovac., 30 ans si revac. ?

Matériel utilisé autre que celui nécessaire à la reconstitution et à l'administration du vaccin

- Protection du vaccinateur
 - Gants (latex et vinyle)
 - Lunettes de protection
 - Solution antiseptique
- Protection de l'environnement
 - Containers pour aiguilles
 - Poubelles déchets infectieux
 - Solution javellisée
- Pansements
 - Compresses et Bandes adhésives



Préparation du vaccin antivariolique : Vaccin Pourquier 130 doses (1)

Matériels:



Ampoule de vaccin

Ampoule de solvant

Lime à verre

Tube à fond conique sur portoir

Pipette précision réglable (20-200 μ l)

Embouts stériles



Préparation du vaccin antivariolique : Vaccin Pourquier 130 doses (2)

Reconstitution:

- Ouverture de l'ampoule de solvant
- Ouverture de l'ampoule de vaccin



Préparation du vaccin antivariolique : Vaccin Pourquier 130 doses (3)

- Prélèvement de 150 μ L de solvant
- Introduction des 150 μ L de solvant dans l'ampoule de vaccin
- Réhydratation : 2 min
- Homogénéiser



Préparation du vaccin antivariolique : Vaccin Pourquier 130 doses (4)

- Transférer les 150 μL de vaccin reconstitué à l'aide d'une pipette de précision dans 1 tube conique étiqueté disposé sur un portoir adapté : 130 doses de 1 μL



Préparation du vaccin antivariolique : Vaccin Aventis 180 doses (1)

Matériels:

- Ampoule de vaccin : 220 μ L de suspension virale liquide
- Tube à fond conique sur portoir
- Pipette précision réglable (20-200 μ l)
- Embouts stériles



Préparation du vaccin antivariolique : Vaccin Aventis 180 doses (2)

Reconstitution :

- Ouverture de l'ampoule de vaccin
- Transfert de 2 x 110 μ l dans 2 tubes à fond conique étiquetés disposés sur un portoir adapté : 2 x 90 doses disponibles (volume mort du tube 20 μ L)

Vaccination antivariolique: * la technique vaccinale

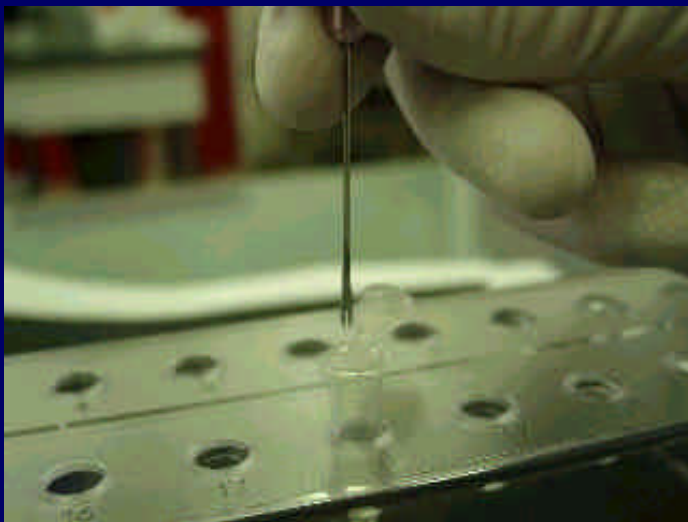
Le site d'injection

- Bras découvert jusqu'à l'épaule
- Site : face externe du bras, au niveau de l'insertion du muscle deltoïde
- Préparation de la peau : ***aucune***



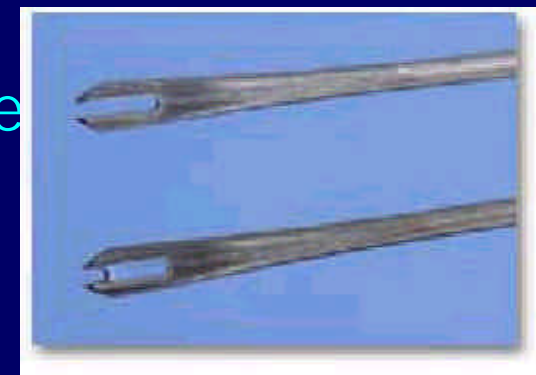
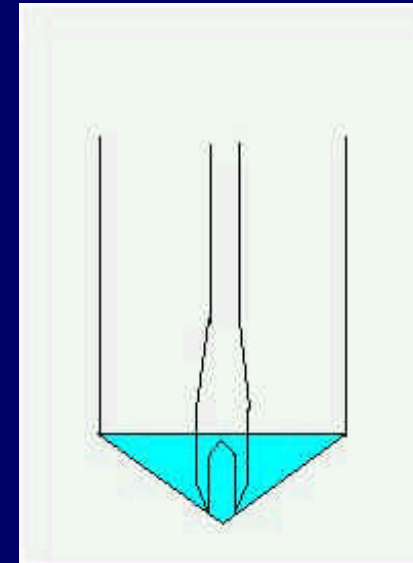
Prélèvement de la dose de vaccin (1)

- Prendre une aiguille bifurquée stérile
- Plonger verticalement l'aiguille dans le vaccin reconstitué



Prélèvement de la dose de vaccin (2)

- Vérifier qu'il reste un volume de vaccin $> 20 \mu\text{L}$: le volume de liquide doit toujours être au dessus de la fourche de l'aiguille
- Retirer l'aiguille verticalement sans toucher la paroi du tube (évite l'effet d'essuyage)
- Une goutte de vaccin reste accrochée à la fourche de l'aiguille. Vérifier sa présence à l'œil nu.



Injection du vaccin (1)

- Maintenir le bras de la personne à vacciner avec une main
- Poser le poignet de l'autre main (qui tient l'aiguille) fermement sur le bras de la personne à vacciner



Injection du vaccin (2)

- Réaliser rapidement 15 piqûres intradermiques (perpendiculaires)
- Zone de 5 mm de diamètre
- Chaque inoculation doit être suffisamment vigoureuse : traces de sang au niveau du site d'inoculation
- Jeter l'aiguille dans le container adéquat



Pansement

- Recouvrir le site d'injection par un pansement sec occlusif : compresse tenue par 4 bandes adhésives (type sparadrap).
- Pas de membrane semi-perméable (macération)
- Changement de gants



Vaccination antivariolique: * les effets secondaires

Vaccination

- Réactions vaccinales normales

- réaction primaire : « la prise vaccinale » (bras)

- 3-4 j : rougeur (papule)

- 5-6 j : vésicule avec érythème périphérique puis dépression centrale (ombilication)

- 8-9 j pustule avec aréole inflammatoire (parfois fièvre, malaise, adénopathie régionale)

- >12j apparition croûte brunâtre

- 2-3 sem : persistance crôte, involution puis chute

- >3 sem : cicatrice indélébile

- sinon réaction équivoque (immunité antérieure, vaccination mal faite ou inefficace, à refaire?)

Evolution de la réaction vaccinale chez un sujet vacciné antérieurement

J4



J8



J11



J14



J17



J21



J26



Vaccination

• Réactions vaccinales anormales

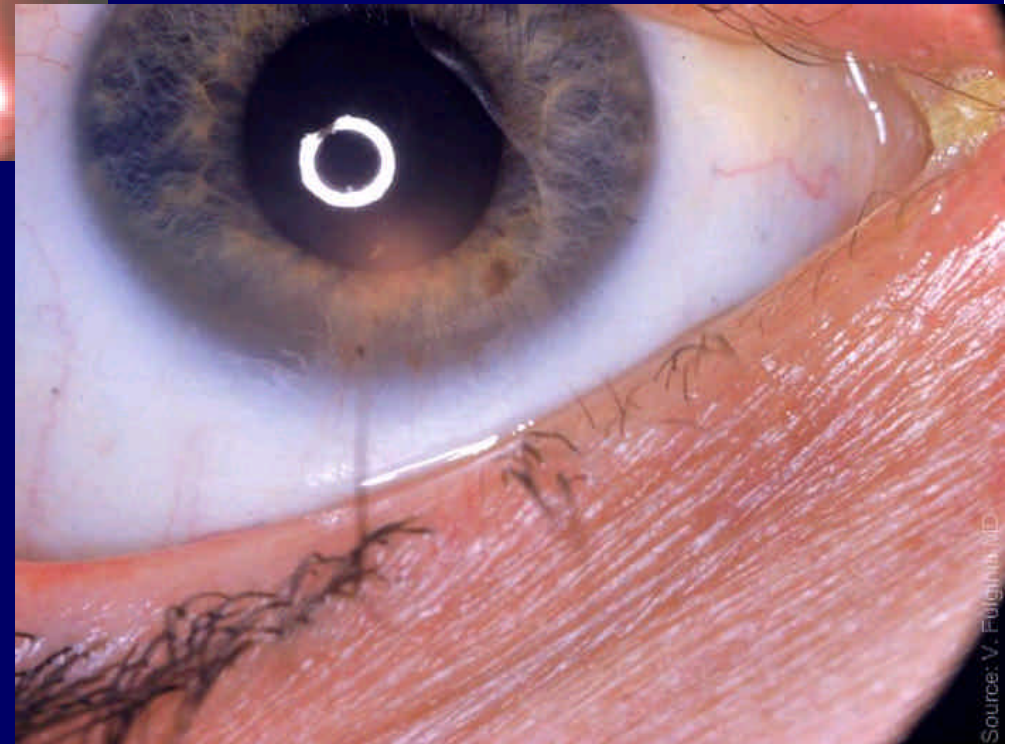
- inoculation accidentelle d'un autre site manuportée ($500/10^6$ primovac) : lésions II^{aires} guérissant en même temps que la lésion I^{aire} (figure, organes génitaux...)
- vaccine généralisée >6-9j ($200/10^6$ primovac, $10/10^6$ revac) voie hématogène
éruption généralisée vésiculeuse en général bénigne
- eczéma vaccinatum (30 à $40/10^6$ primovac, $3-4/10^6$ revac) si anomalie cutanée pré-existante) : diffusion des lésions vaccinales (parfois grave, décès : 6%)
- vaccine progressive (ou nécrotique ou gangréneuse) si déficit immunitaire : nécrose progressive et extensive ($1-2/10^6$), grave près de 100% de mortalité
- encéphalite (>8-15j) ($12,5/10^6$ primovac.) ; décès 15-30% (3% si revaccin); séquelles 35-50%
- autres (éruptions diverses dont érythème multiforme)

Inoculation à distance



Formation des formateurs vaccination antivariolique CRESA Grenoble Mars 02 -Pr J Beytout, D Garin

kératite



Formation des formateurs vaccination antivariolique CRESA Grenoble Mars 02 -Pr J Beytout, D Garin

Vaccine généralisée

- 1 / 5.000 (primo vaccination)
- 1 / 100.000 (rappel)



Eczéma vaccinatorum

- 1 / 25.000 (primo vaccination)
- 1 / 250.000 (rappel)
- (mortalité 10 à 40%)



Traitement

- VIG 0.3 to 0.6 mL/Kg (CDC, quantité limitée)



A



B

Vaccinia necrosum

- (fatal, immunodeficiency)
- 1 to 2 mort par million (primo vaccination ou rappel)



- Traitement
VIG 0.3 to 0.6 mL/Kg (CDC, quantité limitée)

- Fièvre > 39°C (70% enfants)

- Infection du fœtus



L 'inoculation du vaccinateur...



Formation des formateurs vaccination antivariolique CRESA Grenoble Mars 02 -Pr J Beytout, D Garin

Atteintes du système nerveux central

- **Encéphalite**: fièvre à début aigu, céphalées, vomissements, troubles psychiques, coma, convulsions... Atteint surtout l'enfant <2 ans, 6 à 10 jours après l'inoculation.

PL: réaction méningée; liquide hypertendu.

Protéinorachie élevée; lymphocytes et monocytes.

- Chez l'enfant >2ans et l'adulte, fréquente **encéphalomyélite** (signes d'encéphalite + constipation, globe vésical, paraparésie...).
15 à 25% de décès; 25% de séquelles.

Pas de thérapeutique spécifique éprouvée. Traitement symptomatique (anticonvulsivants).

Vaccination

- Réactions vaccinales anormales : indications des immunoglobulines spécifiques (selon CDC)

	oui	non
inoculation accidentelle d'un autre site	X	
		si lésions extensives
vaccinogénéralisée	X	
		si sévère ou récurrente
eczéma vaccinatium	X	
vaccinoprogressive	X	
encéphalite		X
érythème multiforme		X
kératite vaccinale		X

contre-indication++

Vaccination antivariolique : contre-indications

Vaccination : contre-indications

- Affections cutanées

- eczéma ou dermatite atopique en évolution/antécédent d'eczéma ou de dermatite atopique
- toxidermie grave (maladie de Lyell, syndrome de Stevens-Johnson)/allergie connue à un des composants du vaccin (vert brillant, phénol, érythromycine)
- psoriasis étendu en poussée/antécédent de psoriasis étendu quelle qu'en soit l'ancienneté
- autres dermatoses potentiellement érythrodermiques en poussée : Maladie de Darier, pityriasis rubra pilaris, pemphigus foliacé, lichen plan bulleux/antécédents de ces pathologies
- contre-indications temporaires de la vaccination = contre-indications retenues jusqu'à résolution de l'affection cutanée puis vaccination en dehors de la zone lésée : brûlures, impétigo, varicelle, zona, herpès, acné sévère (acné conglobata), pyodermite, psoriasis limité à quelques plaques, incision chirurgicale non cicatrisée, pathologie oculaire (conjonctive et cornée) entraînant des lésions prurigineuses ou une inflammation.

Vaccination : contre-indications

- Maladies du système nerveux central
 - neurovégétatives, infectieuses ou tumorales évolutives
- Déficits immunitaires congénitaux ou acquis/maladies du système immunitaire
 - sujets séropositifs pour le VIH/patients atteints de sida
 - agammaglobulinémie
 - hypogammaglobulinémie
 - autres déficits immunitaires non iatrogènes
 - granulomatose septique chronique
 - antécédent de maladie de Hodgkin
 - maladies auto-immunes
- Affections malignes évolutives
 - lymphome
 - leucémie
 - toute affection maligne localisée ou généralisée

Vaccination : contre-indications

- Traitements susceptibles d 'avoir un effet immunosuppresseur
 - corticothérapie par voie systémique (orale ou parentérale), à dose élevée, c 'est-à-dire supérieure à 1,5 mg/kg/j pendant plus de 2 mois ou quelle que soit la dose pendant plus de 6 mois.
 - Les corticodes inhalés ne sont pas une contre-indication
 - Les corticoïdes à usage topique devront être arrêtés temporairement.
 - anti-néoplasiques (agents alkylants, anti-métabolites, alcaloïdes, antibiotiques cytotoxiques...)
 - immunomodulateurs (ciclosporine, tacrolimus, mycophénolate...)
 - transplantation d 'organes
 - transplantation médullaire datant de moins d 'un an ou réaction du greffon contre l 'hôte
- Autres
 - Femme enceinte
 - Enfants de moins d 'un an
 - Maladie infectieuse aiguë en cours

Vaccination : contre-indications

	non contact non exposé	contact B	contact A
• Affections cutanées	X	X	-
– eczéma ou dermatite atopique	X	X	-
– toxidermie grave	X	X	-
– psoriasis étendu	X	X	-
– autres dermatoses érythrodermiques	X	X	-
– CI temporaires de la vaccination	X	varicelle, zona	-
• Maladies du système nerveux central	X	X	-
• Déficits immunitaires cong. ou acquis /maladies du système immunitaire	X	X	X
• Affections malignes évolutives	X	X	X
• Traitements susceptibles d'avoir un effet immunosuppresseur	X	X	arrêt ttt
• Autres			
– Femme enceinte	X	X	-
– Enfants de moins d'un an	X	-	-
– Maladie infectieuse aiguë en cours	X	rougeole	-

X CI non retenue si patient désireux d'une vaccination sous réserve d'une stricte surveillance et mise en œuvre de toute ttt disponible (cidofovir, Ig anti-vaccine) ex : VIH avec CD4 > 300/μl

Définition des sujets contacts

- **Sujets contact A – risque élevé**
 - toute personne ayant eu un contact face-à-face proche avec le malade (à moins de 2 mètres ou dans la même pièce), depuis le début de la fièvre jusqu'à la chute des croûtes
 - toute personne ayant été exposée à une source confirmée d'exposition au virus, comme lors d'une aérosolisation
 - personnel ayant été en contact étroit avec des éléments de literie du malade atteint de variole, ayant participé à l'élimination des déchets médicaux infectieux non conditionnés de façon sécurisée, ayant participé à la désinfection des locaux, ayant abrité le malade, ou ayant participé à la prise en charge des corps
 - personnel de laboratoire ayant été exposé à des prélèvements biologiques du malade susceptibles de contenir du virus (prélèvements oro-pharyngés ou cutanéomuqueux) ou bien victime d'accident d'exposition en manipulant d'autres prélèvements biologiques susceptibles de contenir du virus

Définition des sujets contacts

- **Sujets contact B – risque faible**
 - toute personne ayant partagé les mêmes transports collectifs que des cas de variole mais chez qui on ne peut exclure un contact proche,
 - toute personne ayant séjourné dans des pièces partageant le même système de ventilation que des pièces où sont passés des cas contagieux
 - toute personne appartenant à l'entourage proche des contacts A (personnes vivant sous le même toit, relation intime)

En cas de vaccination généralisée tout le monde au niveau A ?

Etat vaccination équipe nationale

- 103 personnes vaccinés volontaires 010603 (décret L3111-8 et 9; JO 120203, arrêté ministériel non paru au JO fixant la liste des volontaires)
 - aucune complication majeure
 - étude immunitaire :
 - 45% avec anticorps neutralisants ($>1/20$, médiane 9.2UI /l)
 - 25% avec Elispot positif
 - 72% avec tests immunité cellulaire retardée
 - moins bonne réponse après 45 ans ?
 - 150 doses d'I g G collectées

Immunité antivariolique

- **résultats préliminaires** (B Autran, cohorte vaccinés volontaires)
 - AC neutralisants :
 - 8 à 10 j après primo-vaccinatio,
 - persistent 10 ans, taux protecteurs?
 - corrélation avec la prise vaccinale et la protection.
 - Test ELISA et développement d'une technique de dosage de référence (bordeaux et Stasbourg)
 - Immunité cellulaire :
 - hypersensibilité retardée de durée >20 ans, facteur de protection considéré comme principal mais pas de données historiques de comparaison)
 - L-CD4 auxiliaires : test de lymphoprolifération (sensible mais corrélation non établie avec protection)
 - dosage des lymphocytes CTL-CD8 cytotoxiques (lourd non réalisé)
 - évaluation de l'activité des L-CD4 et L-CD8 par Elispt (sécrétion IFN- γ avec souche transgénique)

Effets secondaires : résultats vaccination USA

MMWR August 29, 2000/52(34):819-20;

- 38 257 civils personnel de santé
 - 653 effets secondaires mineurs
 - fièvre : 126 rash : 126 prurit : 90
 - céphalée : 105 fatigue : 85 douleur : 107
 - effets secondaires majeurs
 - pas de décès; pas d'eczéma vaccinatium, d'encéphalite, de vaccine progressive
 - inoculations accidentelles sur une autre partie du corps 12 confirmées (2 oculaires), 12 suspectées (1 oculaire)
 - pas de transmission secondaire à l'entourage
 - 1 vaccine généralisée confirmée, 2 suspectées
 - myopéricardites : 17 suspectée, 5 probable [7-12j après vaccination]
 - évènements sérieux autres 77 (dont 2 myocardiopathies dilatées, 3 douleur thoracique, 1 décès subit coronarien...)
 - 350 000 militaires (240 000 I^{aire}, 110 000 II^{aire})
 - myopéricardite : 10 (vaccination I^{aire})
 - transmission secondaire à des civils : 16 (2 oculaire)
- 15 000 vaccinés en Israël
 - 4 complications dont 2 transmissions II^{aires}

Contre-indications à la vaccination

Advisory Committee on Immunisation Practices (JAMA 2003;16:2064)

- **Sujets contact B – risque faible**
 - maladie cardio-vasculaire sous-jacente symptomatique ou non
 - personne ayant ≥ 3 facteurs de risques cardiaques majeurs (HTA, diabète, hypercholestérolémie, tabagisme, accident cardiaque chez un ascendant du 1^o degré à l'âge de 50 ans)

Epidémie de monkey-pox - USA 2003

MMWR July 11, 2003/ 52(27) :642-6

- épidémie survenue dans les états de Wisconsin, Indiana, Illinois, Missouri, Ohio, Kansas, à partir du 15 mai 03
- transmission initiale par rongeurs infectés importés du Ghana et mis en contact proche avec des chiens de prairie chez un vendeur d'animaux de l'Illinois
- 71 personnes touchées (35 confirmées par détection du virus dans lésions cutanées pour 32 (culture, PCR, immunohistochimie, m.e.)
- pas de décès, rash (97%), fièvre (85%), signes respiratoires (77%), lymphadénopathie (69%); hospitalisées (46%)
- critères de définition établis par CDC
- mesures de prophylaxie :
 - **vaccination anti-variolique** (réalisée pour contact intime < 6 feet, ≥ 3h, surtout voie respiratoire auprès des animaux/personnes infectés)
 - Ig antivaccine
 - cidofovir

Epidémie de monkey-pox -données historique Afrique (Kasai)

- période de contagiosité : 1j avant le rash cutané à 21 j après le rash (décrustation)
- efficacité préventive vaccination anti-variologique: 85%
- efficacité de la vaccination en prophylaxie post-exposition non établie (dans les 4 j post-exposition, voire dans les 2 semaines)
- transmission secondaire inter-humaine : 8-15%
- mortalité : 1-10% (versus 1-2 par million de vaccinés contre la variole)